

**Die Makrohämodynamik nach Prämedikation
mit Nitroglycerinpflaster bei
aorto-coronaren Bypass-Operationen**

Hannelore Mückl-Bast

Aus dem Institut für Anästhesiologie des Klinikums Großhadern
der Universität München
Direktor: Prof. Dr. K. Peter

e Makrohämodynamik nach Prämedikation mit Nitroglycerinpflaster
bei aorto-coronaren Bypass-Operationen

Inaugural Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

Vorgelegt von

Hannelore Mückl-Bast
aus München

1986

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Priv. Doz. Dr. N. Franke

Mitberichterstatter: Prof. Dr. K. Peter

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 22.5.1986

Meiner Familie
vor allem meiner Mutter und H. Xaver Mückl
gewidmet.

INHALTSVERZEICHNIS

Einleitung: das NTG

- .1. Geschichte des NTG
 - .1.1. Vorläufer
 - .1.2. Erste medizinische Anwendung von Nitroverbindungen
 - .1.3. Entdeckung des NTG
 - .1.4. Die Entdeckung der sublingualen Applikationsform von NTG und seine medizinische Anwendung
- .2. Chemische und physikalische Eigenschaften des NTG
- .3. Die medizinische Anwendung und Wirkungsweise des NTG
 - .3.1. Allgemeine Wirkung des NTG
 - .3.2. Anwendung und Wirkung von NTG bei Angina pectoris
 - .3.3. Anwendung und Wirkung von NTG bei Herzinsuffizienz
 - .3.4. Anwendung und Wirkung von NTG beim Myocardinfarkt
 - .3.5. Anwendung und Wirkung von NTG bei Mitralinsuffizienz
- .4. Applikationsarten von NTG
- .5. Vorteil des NTG-Pflasters

Fragestellung

- .1. Ziel der Arbeit
- .2. Das weitere Problemfeld

Material: NTG

- .1. Vergleich: Infusion, orale Gabe und Pflaster
- .2. Aufbau des Pflasters und Wirkstoffabgabe

Methodik

Patientenbeschreibung

- .1. Geschlecht
- .2. Alter
- .3. Körpergröße
- .4. Körpergewicht
- .5. Rhythmus, ST-Strecke und VES vor Therapie

Untersuchungsplan

7. Ergebnisse: Verlauf der Parameter während der Operation
 - 7.1. Absolute Ergebnisse
 - 7.1.1. Gruppe I
 - 7.1.2. Gruppe II
 - 7.2. Die Meßwerte bezogen auf die Ausgangswerte vor Narkose
 - 7.2.1. Gruppe I
 - 7.2.2. Gruppe II
 - 7.3. Vergleich der Gruppen I und II untereinander
 - 7.4. Die Beurteilung von Sinusrhythmus, ST-Streckenveränderungen und VES/min
 - 7.5. Die Graphiken des Verlaufes der intraoperativen Parameter
 - 7.5.1. Herzfrequenz
 - 7.5.2. Herzminutenvolumen
 - 7.5.3. RR systolisch
 - 7.5.4. RR diastolisch
 - 7.5.5. Pulmonalarterien - Mitteldruck (PAP)
 - 7.5.6. Pulmonaler Verschlußdruck (pwcp)
 - 7.5.7. Rechtsatrialer Druck (RAP)
8. Diskussion
 - 8.1. Die Aussage der Werte
 - 8.1.1. Nicht signifikante veränderte Werte: Veränderung durch Narkose
 - 8.1.1.1. Narkosemittel und -verfahren (balanced anesthesia)
 - 8.1.1.2. Prämedikation
 - 8.1.2. Die signifikanten, nicht durch die Narkosemittel beeinflussten Werte
 - 8.2. Die Physiologie und Pathophysiologie der Herzkranzgefäße
 - 8.3. Störungen der Herzdurchblutung
 - 8.4. Pathophysiologie des Angina-pectoris-Anfalls
 - 8.5. Therapie der Koronarinsuffizienz mit Nitroglycerin: Wirkung am ischämischen Herzen
 - 8.5.1. Die zelluläre Wirkung
 - 8.5.1.1. Theorie der Prostacyclinfreisetzung
 - 8.5.1.2. Theorie der Wirkung über die Sulfhydrylgruppen
 - 8.5.1.3. Theorie über die Stimulierung der Guanylatcyclyase

- 5.1.4. Theorie über die vermehrte Freisetzung von Calcium-Ionen
- 5.2. Die hämodynamische Wirkung
- 5.3. Die cardiovasculäre Wirkung
- 5.4. Die Wirkung des NTG bei Myocardinfarkt
- 5. Akute und chronische Wirkung des NTG
- 6. Die Toleranzentwicklung
 - 6.1. Definition
 - 6.2. Geschwindigkeit der Toleranzentwicklung: arterieller und venöser Schenkel
 - 6.3. Die Kreuztoleranz
 - 6.4. Reversibilität der Toleranz
 - 6.5. Mechanismus der Toleranzentwicklung
 - 6.5.1. Toleranzentwicklung in Abhängigkeit der Lipophilität der Substanz
 - 6.5.2. Toleranzentwicklung in Abhängigkeit vom Mangel an Sulfhydrylgruppen
 - 6.5.3. Uneinigkeit über die Entstehung der Toleranz
- 7. Gewöhnung
- 8. Applikationsformen
 - 8.1. Die Vor- und Nachteile der verschiedenen Applikationsformen
 - 8.2. Das Nitropflaster
 - 8.2.1. Die Vorteile des Nitropflasters
 - 8.2.2. Die Nachteile des Nitropflasters
- 9. Die Nebenwirkungen des NTG
- 10. Die Kontraindikation für NTG
- 11. Die Interaktion mit anderen Arzneimitteln
- 12. Andere Anwendungsmöglichkeiten für NTG
- 13. Ausblick: Das Nitropflaster, z.Zt. die ideale Applikationsform von NTG

Zusammenfassung

Tabellen

Literaturverzeichnis

Einleitung: das Nitroglycerin

Seit vielen Jahrzehnten ist Nitroglycerin das Mittel der Wahl, stressbedingte Gefährdungen des Myokards abzufangen (Needleman, Nitrates, Preface).

"For coronary artery insufficiency amyl nitrite and its congeners nitroglycerin, isosorbide dinitrate and octyl nitrite have been the drugs of choice in most cases for more than a century." (36,

richtete sich auch schon bald die Aufmerksamkeit der Anästhesiologen auf dieses Mittel und erste Erfahrungen scheinen die Anwendung zu rechtfertigen, die durch den Operationsstress bedingte Gefährdung des Myokards medikamentös abzufangen und die Mortalitätsrate zu senken.

1. Geschichte des Nitroglycerins

Informationen dieses Kapitels entstammen im wesentlichen: von C. Krantz: Historical Background, in: Needleman; Organic Nitrates (36, 1-13).

1.1. Vorläufer

1822 entdeckte der schottische Arzt, Botaniker und Chemiker Dr. James Watson Rutherford den Stickstoff als gasförmigen Stoff. Mit der Entdeckung von Harnstoff im Jahre 1828 gelang Friedrich Wöhler (1790 - 1882) die erste künstliche Synthese einer organischen Verbindung. Damit überwand er das durch das Konzept des Vitalismus (G. E. Stahl) aufgerichtete Hindernis und setzte eine rapide Entwicklung der organischen Chemie in Gang (Random House Encyclopedia). Die erste in diesem Zusammenhang wichtige Verbindung ist Amylnitrit, entstanden aus der Reaktion von Amylalkohol mit Salpetriger Säure (A. J. Balard im Jahr 1844, a.a.O. S. 2).

Fünfzehn Jahre später beobachtete Guthrie (1859), daß die Inhalation des flüchtigen Amylnitrits spezifische Reaktionen hervorrief:

Gesichtsrötung, Klopfen der Karotiden und Pulsbeschleunigung. Er empfahl das Mittel zur Wiederbelebung (a.a.O. S. 2).

Ein gewisser Dr. B. W. Richardson entdeckte, daß Amylnitrit eine von außen nach innen fortschreitende Paralyse verursache, eine verminderte Kontraktilität der Muskeln und eine Kapillardilatation (so bei Brunton 1867, a.a.O. S. 2).

1.1.2. Erste medizinische Anwendung von Nitroverbindungen

Die erste geregelte klinische Anwendung einer Nitroverbindung geschah durch Sir T. L. Brunton (1844 - 1916), der anstelle des bis dahin üblichen Aderlasses die Inhalation von Amylnitrit erfolgreich bei Angina-pectoris-Anfällen verabreichte (a.a.O. S. 2).

1.1.3. Die Entdeckung des Nitroglycerins

Nitroglycerin wurde zum ersten Mal 1846 von dem Turiner Chemiker Ascanio Sombroso synthetisiert durch die Reaktion von konzentrierter Schwefelsäure und Salpetersäure mit Glycerin. Er erhielt eine "ölige Flüssigkeit" ("an oily liquid", a.a.O. S. 5).

"Ganz nebenbei fand er, daß ein Tropfen des "Öls", auf die Zunge gebracht, Kopfschmerzen auslösen konnte" (63, 14), dazu starkes Klopfen der Schläfen (a.a.O. S. 5). Doch traf diese Beobachtung auf kein Interesse (a.a.O. S. 5).

Nitroglycerin fand zunächst für die Herstellung von Sprengstoffen Verwendung. Alfred Bernhard Nobel (1833 - 1896) erhielt 1866 ein Patent für Dynamit in England (1867 in den USA). Dynamit ist eine Mischung von Nitroglycerin mit Holzkohle oder Diatomerde (= Kiesel-erde-Siliziumdioxid aus den Ablagerungen der Kieselalgen = pflanzliche Kleinstlebewesen im Meer, 70, 2115).

1876 wurde die Sprenggelatine mit noch größerer Sprengkraft patentiert und 1888 Ballistit, das erste rauchlose Nitroglycerin-Pulver (70, 2438).

1.4. Die Entdeckung der sublingualen Applikationsform von Nitroglycerin und seine medizinische Anwendung

Im Winter 1846/47 konnte der Chemiker Morris Davis nach einem misslungenen erfolglosen Versuch durch Prof. Constantin Hering, mit dem er bekannt war, Nitroglycerin herstellen. Prof. Hering führte Untersuchungen durch und fand die üblichen Wirkungen bestätigt: Kopfschmerzen, pochende Schläfen, beschleunigter Puls und diffuse Schmerzen in der Brust.

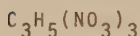
Die Tatsache, daß Constantin Hering Professor für Arzneimittelkunde an der homöopathisch ausgerichteten Hahnemann Medical School in Philadelphia war, ermöglichte die Entdeckung der sublingualen Darreichung als angemessene und noch heute weithin übliche Applikationsform von Nitroglycerinpräparaten bei Angina-pectoris-Anfällen. Gewöhnt an die Verabreichung geringster Arzneimittelmengen ließ er in Alkohol gelöstes Nitroglycerin von Zuckerstreukügelchen absorbieren, von denen jedes 1/300 bis 1/6000 eines Tropfens enthielt. Diese Streukügelchen wurden sublingual gegeben. Man nahm eine positive Wirkung an bei Herzkranzgefäßerkrankungen, Angina pectoris, Herzödem, Kopfschmerzen, Epilepsie, cerebrale Störungen u.a. (so Munch und Petter 1965, zitiert in: a.a.O. S. 7), wie überhaupt Nitroglycerin bei einer Reihe von Krankheiten empfohlen wurde, bei denen es sich nach weiteren Überprüfungen als wirkungslos herausstellte (a.a.O. S. 7).

In England führte William Murrel (1853 - 1912) nach ausgedehnten klinischen Untersuchungen (Sphygmogramm, Ausschluß von Placebowirkung) Nitroglycerin endgültig und an Stelle des früheren Amylnitrits in die Behandlung der Angina pectoris ein. "Erst ab 1879, als man merkte, daß das sublingual applizierbare Nitroglycerin ebenso wirkt wie Amylnitrit, kam der breite Durchbruch in der Anfallsbehandlung" (63, 14).

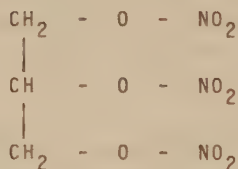
1.2. Chemische und physikalische Eigenschaften des Nitroglycerins

Nitroglycerin = Glycerintrinitrat ist das Ester der Salpetersäure mit dem Polyol Glycerin.

Die Summenformel lautet:



Die Bauformel:



Der Aggregatzustand bei Raumtemperatur zeigt eine farblose ölige Flüssigkeit.

Das spezifische Gewicht beträgt 1.60.

Die Wasserlöslichkeit ist sehr gering und beträgt nur 1,2 - 1,8 g/l, die Löslichkeit in Alkohol dagegen 350 g/l (bei 30° C).

Der Schmelzpunkt der instabilen triklinisch kristallisierenden Modifikation liegt bei 2,2° C (2,8° C Brockhaus), der der stabilen rhombisch kristallisierenden Modifikation bei 13,2° C (13,5° C Brockhaus).

Der Siedepunkt liegt bei 180° C (32, 17).

3. Die medizinische Anwendung und Wirkungsweise von Nitroglycerin

Mit der ersten Anwendung einer Nitroverbindung (Amylnitrit) durch Sir T. L. Brunton in England bestätigt eine hundertjährige Erfahrung die Wirksamkeit der Nitroverbindungen bei Angina pectoris, d.h. allgemein bei Formen pathologischer Zustände des Herzens, die aus dem Mißverhältnis von Sauerstoffbedarf und Sauerstoffangebot resultieren (a.a.O. S. 9). Die genauere Kenntnis der Wirkungsweise des Nitroglycerins hat noch andere Anwendungsmöglichkeiten erschlossen.

3.1. Allgemeine Wirkungen des Nitroglycerins (NTG)

Mit einem Jahrhundert ist die blutdrucksenkende Wirkung der Nitroester bekannt (a.a.O. S. 11) und wird auf die direkte vasodilatatorische Wirkung zurückgeführt.

Brunton führte die Wirksamkeit der Droge bei AP-Anfällen auf die blutdrucksenkende Wirkung zurück und empfahl sie folgerichtig als Ersatz für den bis dahin üblichen Aderlaß.

Später sah man in der Erweiterung der Koronargefäße die eigentliche medizinische Wirkung der Droge, zumal ein Vasospasmus der Koronarien als ursächlich für das Entstehen der Angina pectoris angesehen wurde (73, 131).

Trotz der umfangreichen Untersuchungen konnte der Wirkungsmechanismus nicht vollständig geklärt werden. Fest steht, daß NTG sowohl auf den systemischen Kreislauf, das Herz und auf die Koronargefäße wirkt. Dieser komplexe Wirkungszusammenhang erklärt die vielen widersprüchlichen Theorien und das relativ breite Anwendungsgebiet.

Despite the frequent, daily administration to patients with coronary disease and many investigations of these drugs in patients and experimental animals, their mechanism of action is

still incompletely understood. This is part because nitrates affect systemic vessels and the heart as well as coronary vessels. Mindful of the manyfold effects of nitroglycerin which include peripheral vascular and myocardial factors, all interacting simultaneously with the direct coronary vascular effects of the drug in the control of the coronary circulation, it is perhaps understandable that a unified concept regarding the mechanism of action of nitrates has not evolved." (73, 131).

1.3.2. Anwendung und Wirkung von Nitroglycerin bei Angina pectoris

Es gilt als gesichertes Erkenntnis, daß der AP-Anfall auf die Unfähigkeit der Koronararterien zurückzuführen ist, sich unter Streßbedingungen zu erweitern und eine dem erhöhten Bedarf angepaßte Blutmenge dem Herzen zuzuführen. Als Folge resultiert ein Mißverhältnis zwischen Sauerstoffbedarf und Sauerstoffangebot, wobei als Ursache für den auftretenden Schmerz sowohl kardiale Hypoxie als auch ein Anstieg der Milchsäureproduktion angesehen werden (a.a.O. S. 9).

"Bei der klassischen, anstrengungsabhängigen AP kann das Angebot wegen einer fixen Gefäßobstruktion bei vermehrtem Bedarf nicht gesteigert werden. Bei der Prinzmetal-Form und der AP in Ruhe spielt primär die Abnahme der Sauerstoffzufuhr als Folge von Koronarspasmen eine Rolle. Beide Mechanismen bestehen nicht selten nebeneinander. Unabhängig vom auslösenden Mechanismus führt die Ischämie zu einer Zunahme der myokardialen Wandspannung, einer der Hauptdeterminanten des myokardialen Sauerstoffbedarfes, zu einem Anstieg des linksventrikulären enddiastolischen Druckes mit Abnahme der subendokardialen Durchblutung und zu regionalen Kontraktionsanomalien.

Nitroglycerin bewirkt eine Erschlaffung der glatten Gefäßmuskulatur, wobei dieser Effekt am venösen System deutlich ausgeprägter ist als am arteriellen inklusive Koronararterien." (8, 125)

Die Wirkungsweise des NTG bei der anstrengungsabhängigen AP läßt sich so charakterisieren:

Die periphere venöse Dilatation führt zu einer Umverteilung des Blutvolumens (venöses pooling), damit zu einer Verminderung der das Herz einströmenden Blutmenge (preload), wodurch die Wandspannung und der linksventrikuläre enddiastolische Druck sinken. Durch die verminderte Leistungsanforderung an das Herz wird der Sauerstoffbedarf verringert und durch die Abnahme der myokardialen Wandspannung die subendokardiale Durchblutung verbessert. Bei der vasospastischen Form der AP steht naturgemäß die direkte koronarvasodilatatorische Wirkung des NTG im Vordergrund.

Manz faßt so zusammen: "Each drug dilates the coronary vessels, reduces the workload on the heart and improves the distribution of coronary bloodflow in the ischemic areas of the heart. These drug induced changes appear to be the factors responsible for the termination of the anginal attack." (a.a.O. S. 9).

Die verschiedenen Untersuchungsergebnisse bezüglich der genaueren Verteilung des blood-flows im Myocard werden im Hauptteil dargestellt.

B.3. Anwendung und Wirkung von NTG bei Herzinsuffizienz

Als Folge des verminderten Herzminutenvolumens kommt es zu einem Anstieg des peripheren Gefäßwiderstandes, damit ein ausreichender Blutdruck aufrechterhalten werden kann. Diese Zunahme des "afterload" erhöht aber ihrerseits wieder die Herzarbeit, so daß ein vortorus vitiosus entsteht." (8, 126) Das therapeutische Ziel muß also die Senkung des arteriellen Gefäßwiderstandes sein. Die Wirkung des NTG ist nun folgende: Durch die Abnahme des preload verändert sich der linksventrikuläre enddiastolische Druck, wodurch die Symptome der Lungenstauung abnehmen. Des weiteren läßt sich durch die Gabe höherer Dosen von NTG eine Abnahme des arteriellen Gefäßwiderstandes aufgrund arteriolärer Dilatation erreichen. In der Regel wird NTG mit einem speziell arteriolär wirkenden Vasodilatator kombiniert. Eine genauere Darstellung der arteriellen Wirkung erfolgt im Hauptteil.

.3.4. Anwendung und Wirkung von NTG beim Myokardinfarkt

Nachdem Tierversuche eine Abnahme der ischämiebedingten ST-Streckenhebung und eine Erhöhung der Reizschwelle für das Auftreten von Kammerflimmern ergaben, wurde ein neues Anwendungsgebiet für NTG-Präparate gefunden. Infarktpatienten mit erhöhtem Füllungsdruck reagieren günstig auf NTG mit Abfall des pulmonalen Kapillardrucks bei verbessertem kardialen Index und unveränderter Herzfrequenz. Die Gefahr eines dramatischen Druckabfalls besteht nicht, er bleibt bei niedrigen Ausgangswerten gering.

Patienten mit normalem Füllungsdruck können auf NTG-Gaben mit protrahierter Hypotonie und Tachykardie reagieren. CAVE !

.3.5. Anwendung und Wirkung von NTG bei Mitralinsuffizienz

Bei akuter Mitralinsuffizienz führte intravenös appliziertes NTG zu einem signifikanten Abfall des Kapillardrucks und einem Anstieg des kardialen Index. Bei chronischer Mitralinsuffizienz fehlen diese positiven Wirkungen (8, 127).

1.4. Applikationsarten von Nitroglycerin

Grundsätzlich gibt es vier Arten der Applikation von Nitroglycerin:

1.) Resorption durch die Schleimhaut:

1. über die Atemwege durch Inhalation
2. über die Mundschleimhaut: sublingual, buccale Gabe (Patient behält die Tablette in der Wangentasche) und Anwendung von Sprays.

3.) Per os über den Gastrointestinal-Trakt: Retard-Tabletten

4.) Perkutan: Pflaster und Salbe

5.) intravenöse Dauerinfusion

Als 1879 Murrel die sublinguale Applikation von NTG allgemein einführte, war die Inhalation von Amylnitrit obsolet und die bis in die jüngste Zeit maßgebliche Darreichungsform gefunden.

Die durch den raschen Metabolismus von NTG bedingte kurze Halbwertszeit von ca. 2 - 4 Minuten bei einer ca. 30-minütigen Wirkungsdauer machte sowohl eine prophylaktische Behandlung, die hohe Dosen verlangt, wie auch eine Dauerbehandlung sehr umständlich.

Ein erster Schritt auf dem Weg zu einer längeren kontinuierlichen Wirkstoffzufuhr war die Entwicklung von oralen Retardformen mit retardierter Wirkstoffabgabe, wodurch die Wirkungsdauer auf ca. 6 bis 10 Stunden verlängert werden konnte. Bei buccaler Anwendung Wirkungsdauer 3 bis 5 Stunden (8, 124).

Dennoch ist auch mit ihnen ein konstanter Plasmaspiegel nur schwer zu erreichen, da die Leber einen nie genau definierbaren Anteil der Substanz bereits im "ersten Umlauf" (first pass effect) inaktiviert (63, 14).

Als neue Darreichungsform ist die percutane (transdermale) Applikationsform entwickelt worden: Als Salbe (ab 1955) und als Nitroglycerin-Pflaster: Membrangesteuerte Abgabe eines Wirkstoffes aus einem Reservoir durch die Haut.

Nach gewissen Voraussetzungen ist auch eine NTG-Dauerinfusion notwendig. "Vereinzelt gelingt es trotz hochdosierter Dauerbehandlung mit Nitraten und Calcium-Antagonisten nicht, Angipectoris-Anfälle auszuschalten. Hier kommt die intravenöse Dauerinfusion von Nitroglycerin in Betracht. Die Dosis schwankt zwischen 1,5 und 6 mg pro Stunde. Damit sind die Kranken oft beschwerdefrei zu machen. Die Zeit bis zu einer Bypass-Operation läßt auf diese Weise zu überbrücken." (19, 10)

1.5 Vorteil des Nitroglycerin-Pflasters (Transdermales Therapeutisches System, TTS)

Kurze Wirkungsdauer und nicht genau bestimmbare Plasmakonzentrationen (first pass effect) machen eine prophylaktische Therapie (hohe Dosen von mindestens 60 mg/d, 19, 10) oder eine Dauertherapie umständlich und unsicher. Bei der Anwendung von NTG-Salbe besteht die Gefahr, daß sie bald weggewischt wird und ein schützender Okklusionsverband ist lästig und evtl. schwierig anzulegen (Wechsel 3 bis 4 mal pro Tag). Als besondere Unsicherheit kommt hinzu, daß sich NTG-Salben nur ungenau dosieren lassen, was zu ungewisser und variabler Wirkungsdauer und gelegentlich zu unnötig hohen Plasmakonzentrationen führt. Die Isosorbiddinitrat-Salbe scheint in der Anwendung unproblematischer, da sie nur 1 bis 2 mal täglich und ohne Okklusiv-Verband angewendet werden soll (8, 124).

Die einfachste, sicherste und beste Wirkung wird heute durch das NTG-Pflaster erreicht.

Die Wirkungsweise des Nitro-Pflasters:

Dieses transdermale therapeutische System enthält in einem Reservoir ein Gel mit 25 mg NTG, aus dem der Wirkstoff durch eine spezifische Kontrollmembran, die dafür sorgt, daß die Freisetzungsrate 5 mg/d nicht überschreiten kann, durch molekulare Diffusion gesteuert abgegeben wird und dann weiter durch die Haut aufgenommen wird. Die Wirkstoffkonzentration von 25 mg im Reservoir garantiert einen ausreichenden Gradienten zwischen Reservoir und Haut/Blutgefäßen (63, 14 und 8, 124).

Wirkstoffabgabe pro Stunde: Bei einer 10 cm² großen Pflasterfläche werden 21 Mikrogramm pro Stunde und cm² absorbiert (75, 1316). Die Vorteile dieser Applikationsart liegen auf der Hand: Die Inaktivierung eines Großteiles des NTG durch die Leber entfällt, der Plasmaspiegel bleibt über 24 Stunden weitgehend konstant ($0,16 \pm 0,03$ ng/ml, 75, 1317). Die Wirkung beginnt ca. 1 Stunde nach Aufbringen des Nitro-Pflasters und endet ca. 1 bis 2 Stunden nach der Abnahme (8, 124). Somit ist eine gute Steuerbarkeit gegeben. Hinsichtlich der kontinuierlichen Wirkstoffabgabe und der exakten Steuerbarkeit entspricht das Nitro-Pflaster einer Dauer-Tropf-Infusion.

2. Fragestellung

2.1 Ziel der Arbeit

Ziel der Arbeit war die Untersuchung, wie sich die einzelnen makrohämodynamischen Größen bei Prämedikation von NTG in der Form des Pflasters speziell im Verlauf von aorto-coronaren Bypass-Operationen verändern.

Hierzu wurden zu verschiedenen Zeitpunkten folgende hämodynamischen Größen gemessen:

1. Herzfrequenz (HR)
2. Herzminutenvolumen (HMV)
3. RR systolisch
4. RR diastolisch
5. Pulmonalarteriendruck (Mitteldruck) (PAP)
6. Pulmonaler Verschlußdruck (pwcp)
7. Rechtsatrialer Druck (RAP) ,

Die Meßzeitpunkte waren:

1. Vor Einleitung
2. Nach Intubation
3. Während Sternotomie
4. Beginn ECC
5. Ende ECC
6. Operationsende

1.2 Das weitere Problemfeld

Die oben beschriebene Fragestellung ergibt sich aus folgendem Problem:

Durch die Entwicklung der chirurgischen Technik und die Ausweitung der Kapazitäten durch die Schaffung spezieller Herzzentren steigt die Zahl der am offenen Herzen vorgenommenen Operationen stetig an.

Neben der operativen Beseitigung der Klappendefekte gewinnt auch die chirurgische Therapie von Coronarerkrankungen immer mehr an Bedeutung. Diese chirurgische Intervention selbst stellt aber für das erkrankte Herz eine enorme Belastung dar.

Tatsächlich erleiden zwischen 1,5 - 7,8 % der Patienten während der Operation einen Infarkt oder Reinfarkt, von denen 70 % tödlich verlaufen (9, 761).

Besonders gefährdet sind Patienten, bei denen im Anschluß an einen durchgemachten Myokardinfarkt vor Ablauf der gebotenen Frist von sechs Monaten eine Bypass-Operation notwendig wird.

Die schwere Komplikationen bei bis zu ca. 10 % der Patienten stellen eine Herausforderung an die anästhesiologische Operationsüberwachung dar.

Die Frage stellt sich nun, ob sich durch NTG auch in der Anwendung als Pflaster die wesentlichen hämodynamischen Parameter im Sinne einer wirksamen Vorbeugung gegen den operationsbedingten Streß des vorerkrankten Herzens beeinflussen lassen.

3. Material

Nitroglycerin hat am kranken Herzen ein sehr breites Wirkungsspektrum und wird mit Erfolg bei stabiler und instabiler Angina pectoris, bei Herzinsuffizienz, bei Klappenvitien, zur Therapie des Hypertonus, bei akutem Myokardinfarkt, zur intraoperativen kontrollierten Hypotension angewendet, wie Purcell und Holder schreiben: "i.v. NTG has recently been used with increasing success in the treatment of unstable angina pectoris, myocardial infarction, left ventricular dysfunction, perioperative hypertension and to produce controlled intraoperative hypotension." (56, 254)

Bei der Behandlung des Myokardinfarktes wirkt sich besonders günstig aus, daß NTG in der Lage ist, das infarzierte Areal zu verkleinern:

"... NTG infusion improved blood flow to ischemic myocardium bordering infarction, thereby reducing the size of the infarcted muscle area." (56, 254)

Dieser Effekt von NTG wird auch durch eine vergleichende Untersuchung von Bussmann et al. bestätigt, die die Infarktgröße indirekt über die Messung der CK-MB und CK bestimmt haben: "... mean infarct size was significantly lower in the Nitroglycerin group ..." (10, 617).

Bei unserer Untersuchung interessierte vor allem der Schutz vor Hypertension bei chirurgischen Eingriffen, der auch von anderen Autoren bereits beschrieben ist: "i.v. NTG has proved reliable in the control of hypertension during and after coronary artery bypass surgery, ... i.v. NTG may be efficacious in controlling pulmonary hypertension assoziated with acute respiratory failure ..." (29, 74).

ir verwendeten bei unserer Untersuchung allerdings nicht i.v. TG, sondern wählten als Applikationsform das NTG-Pflaster. Dieses wurde der Gruppe 1 unserer Patienten (11 Patienten) am Morgen, 1 h vor Meßbeginn, auf den Rücken geklebt. Das Pflaster hatte eine Größe von 10 cm² mit einem Wirkstoffgehalt von 25 mg TG. Der Wirkstoff wurde somit transdermal aufgenommen. Diese Form der Darreichung wurde gewählt um eine kontinuierliche Abgabe des Wirkstoffes zu erreichen und damit eine gleichbleibende Plasmakonzentration sicherzustellen.

3.1. Vergleich: Infusion, orale Gabe und Pflaster

Unsere Messungen ergaben, daß dieses Ziel erreicht wurde. Aufgrund der sehr kurzen HWZ des NTG hätte es sonst als Infusion zugeführt werden müssen, was entschieden umständlicher gewesen wäre.

Bei der Verabreichung von NTG als Infusion ergeben sich vor allem drei Schwierigkeiten:

1. Das Problem der Stabilität:

Nitroglycerin darf nur in Behältern aus Glas und Polyäthylen oder Polypropylen gelagert werden. "... the use of any container manufactured from PVC should be avoided for NTG admistures. Nitro is stable in glass and polyethylene/polypropylene containers ..." (74, 257).

2. Das Problem der Zufuhr:

Nitroglycerin darf nur tropfenweise zugeführt werden, wobei die Konzentrationsbestimmung unsicher ist, da sie wegen der Absorption durch das Infusionsbesteck schwankt. "... NTG should be titrated to achieve the desired effect. Determination of the exact administered intravenous concentration is made difficult by the changing concentration effect caused by absorption to infusion sets ..." (71, 145).

c. Das Problem der Sterilität und Herstellung:

Townsend, Wynands et al. beschreiben die Herstellung einer Infusionslösung als schwierig, zeitraubend und unsicher bezüglich der Sterilität. "... The preparation of the drug in this manner resulted in questionable concentration, was time-consuming, and the sterility of the preparation could not be guaranteed especially with regard to viral contamination ..." (71, 142).

Bei der oralen Zufuhr hingegen besteht das Problem der kurzen HWZ und zum anderen das Problem des "first pass effect" der Leber. Hierbei wird Nitro in nicht definierter Menge inaktiviert und metabolisiert.

"... Sein Nachteil für die Langzeit-Therapie ist seine kurze HWZ. Die oralen Retardformen gehen da einen Schritt weiter. Dennoch ist auch mit ihnen ein konstanter Plasmaspiegel nur schwer zu erreichen, da die Leber einen nie genau definierbaren Anteil der Substanz bereits im "ersten Umlauf" metabolisiert ..." (63, 14).

Dabei wird durch die Glutation-S-Transferase der weitaus größere Teil des oral zugeführten ISDN zu 5 ISMN - das länger wirksamere - und zu 2 ISMN - das sehr kurz wirksame - abgebaut. "... während der weit größere Teil durch die Glutation-S-Transferase zu 5/2 ISMN abgebaut wird. Die Bioverfügbarkeit ist dementsprechend bei sublingualer Verabreichung ca. 2 - 3 mal höher als bei oraler Gabe." (42, 1753) "Bei der oralen Applikation entstehen bei der Leberpassage Metaboliten, die ihrerseits kreislaufwirksam sind. Die beiden Hauptvertreter sind das relativ kurz wirksame IS-2-MN und das länger wirkende IS-5-MN. Die Metabolisierungsgeschwindigkeit von ISDN ist individuell sehr verschieden, die Wirkstärke und Wirkdauer sind aufgrund der Anwesenheit von drei Substanzen im Blut individuell stark schwankend." (46, 55/527)

ch Davidov und Green, die Needleman zitieren, stützt sich die lehrende Haltung des oral verabreichten NTG auf Tierversuche. Die jahrzehntelange Erfahrung der physiologischen Wirksamkeit des oral applizierten NTG bleibt davon allerdings unberührt. (14, 1976)

nit finden sich im peripheren Blut 5 - 10 mal höhere Konzentrationen an ISMN, und diese werden im Urin zum Teil mit Glukuronid konjugiert, teils als freies Isosorbid ausgeschieden (Chasaud 1978). Durch den "first pass effect" der Leber reduziert sich im peripheren Blut die Menge des unveränderten ISDN erheblich, womit wahrscheinlich auch ein wesentlicher Wirkverlust eintritt, obwohl manche Autoren feststellten, daß auch die Abbauprodukte 2ISMN und 5ISMN Wirkung besitzen. So fragen Isbary, Ling et al. "... auf welche Substanzen, die bei oraler Gabe von ISDN nach der Leberpassage im Blut nachweisbar sind, die antinospasmodische Wirkung zurückzuführen ist: auf die Muttersubstanz ISDN selbst und/oder auf die Metaboliten IS-5-MN und IS-2-MN." (30, 19530)

ISDN erfordert aber relativ hohe Mengen für eine Wirkung und es wirkt zu kurz wirksam.

dem oben gesagten ergibt sich, daß die orale Anwendung für die Behandlung eines Patienten während der Operation ungeeignet ist, zumal eine Korrektur durch erneute Gabe während OP unmöglich

wegen garantiert das Pflaster die Abgabe einer genau definierten Menge, wie sie sonst nur durch Infusion erreicht werden könnte. Dies bestätigen Müller, Imhof et al. in ihren pharmakologischen Studien über transdermale Applikation von NTG: "With respect to the plasma concentrations of NTG, the most notable findings were, on the one hand, the linear relation between the drug-release area of the systems and the NTG-concentrations reached in the plasma, and, on the other hand, the unexpectedly slight inter-individual variation and the remarkably constant steady-state concentrations, such as can otherwise only be achieved by intravenous infusion." (47, 479 f).

Abgabe und Aufnahme des Wirkstoffes gehen über die Haut, und zwar werden bei einer Pflastergröße von 10 cm^2 $0,4 \text{ mg/h}$ aus dem Pflaster freigesetzt. Von dieser Menge werden $21 \text{ } \mu\text{g/h/cm}^2$ durch die Haut aufgenommen. Somit werden pro Tag im Mittel 5 mg NTG absorbiert. (17, 864 und 75, 1317).

Wesentlich ist die konstante Abgabe des Wirkstoffes, die durch den Aufbau des Pflasters garantiert wird. "In jedem Pflaster befinden sich 25 mg NTG. Es diffundiert also immer nur $1/5$; der Rest verbleibt und erhält den Konzentrationsgradienten aufrecht." "Solange ein Konzentrationsgradient zwischen dem Reservoir und der Haut besteht, wird der Wirkstoff konstant abgegeben. Durch eine neue, spezifisch permeable Kontrollmembran hat man zudem erreicht, daß die Freisetzungsrates 5 mg/d nicht überschreiten kann. Ist die Haut ungewöhnlich durchlässig, wird dies also nicht zu Überdosen oder der vorzeitigen Erschöpfung des Reservoirs führen." (63, 14)

Somit wird ein Plasmaspiegel im therapeutischen Bereich von $0,35 \text{ ng/ml}$ Plasma aufrecht erhalten (75, 1317), wobei zu beachten ist, daß die Messung des NTG-Spiegels nicht ganz einfach ist, da sich nach Imhof der größte Teil des NTG in den Gefäßwänden aufhält. (75, 1317)

Die Annahme, daß NTG von Gefäßwänden aufgenommen wird, bestätigen Fung, Steven et al. (25, 335), allerdings handelt es sich hier um Infusion und Injektion.

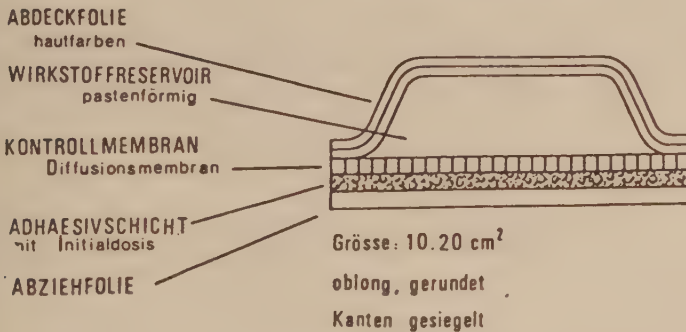
Durch die Applikation des NTG als Pflaster wird ein so konstanter Plasmaspiegel erreicht, "wie man es sonst nur mit sorgfältig eingestellten und überwachten intravenösen Tropfinfusionen in der Klinik erreicht." (20, 5)

2. Der Aufbau des Pflasters und Wirkstoffabgabe

st durch den Aufbau des Pflasters wird die oben angesprochene kontinuierliche Abgabe ermöglicht:

eses TSS besteht aus einer hautfarbenen Abdeckfolie,
 einem Wirkstoffreservoir, das pastenförmig
 ist
 einer Diffusionsmembran mit spezifischer
 Durchlässigkeit für NTG (Kontroll-
 membran)
 einer Adhäsivschicht mit der Initialdosis
 und aus
 einer Abziehfolie.

NITRODERM-TTS



fbaufbau membrankontrollierter Transdermalen Therapeutischen Systeme (TTS): schematischer Querschnitt (17, 862)

Durch kann die Haut, deren natürliche Funktion es ist, eine Schutzbarriere gegen das Eindringen von Fremdstoffen in den Körper zu verhindern, eine genau definierte Menge pro Zeiteinheit aufnehmen.

"Trotz der im Detail komplizierten Transportvorgänge läßt sich die Aufnahme durch die Haut mit den für Diffusionsvorgänge maßgeblichen physikalisch-chemischen Gesetzmäßigkeiten einfach quantitativ erfassen. Die Haut kann dabei trotz ihres komplexen Aufbaus wie eine einfache homogene Membran behandelt werden. Nach dem Fickschen Gesetz gilt damit für den Substanzfluß J die folgende Gleichung:

$$J = A \cdot K_p \Delta C \approx A \cdot K_p \cdot C_H = A \cdot \frac{1}{R} \cdot C_H$$

wobei A die Kontaktfläche der Haut, K_p die Permeabilitätskonstante der Wirksubstanz durch die Haut, R (ihr reziproker Wert) der Hautwiderstand, C die Konzentrationsdifferenz zwischen Hautoberfläche und Gewebeflüssigkeit und C_H die Konzentration an der Hautoberfläche ist. C_H ist angenähert gleich C , wenn die Konzentration in der Gewebeflüssigkeit sehr klein im Vergleich zu C_H ist.

Da meist die tote Hornschicht der Haut die Hauptbarriere bildet, läßt sich dieses einfache Verhalten nicht nur in vitro an toter Haut bestätigen, sondern meist auch auf die Permeation in vivo übertragen.

Person mit gut
durchlässiger
Haut
 $K_{P,1}$

Person mit schlecht
durchlässiger
Haut
 $K_{P,2}$

$$K_{P,1} > K_{P,2}$$

z.B. $A_1 > A_2$

1.1 A

z.B. Creme usw.



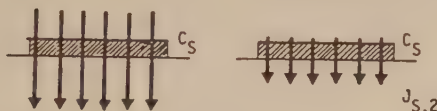
Folge: $J_1 \gg J_2$

unkontrollierte Zufuhr, unkontrollierte Wirkung

1.1 B

imitierte Zufuhr
z.B. Gelplatte,
Plaster)

J_S

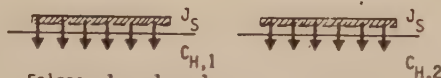


Folge: $J_1 = J_{S,1} \gg J_2 = J_{S,2}$

1.1 C

temkontrollierte
Zufuhr

J_S : ideales TTS



Folge: $J_1 = J_2 = J_S$

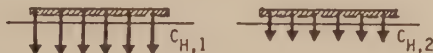
vollständig kontrollierte Zufuhr,
vollständig kontrollierte Wirkung.

$$\frac{C_{H,1}}{C_{H,2}} = \frac{K_{P,2}}{K_{P,1}}$$

1.1 D

J_S

ales" TTS



Folge: $J_{S,1} > J_1 \approx J_2 < J_{S,2}$

$$J_1/J_2 < J_{S,1}/J_{S,2}$$

teilweise kontrollierte Zufuhr, teilweise Wirkungs-
kontrolle
Sicherheit gegen Ueberdosierung und vorzeitige
Entleerung

Frage 1: Absorption von Wirkstoffen durch Haut verschiedener
Permeabilität bei unkontrollierter und systemkon-
trollierter Zufuhr. Erklärung der Symbole im Text.
(17, 859)

Nach der Gleichung ist der Fluß J (also die pro Zeiteinheit durch die Haut aufgenommene Dosis) proportional abhängig von der mit dem Wirkstoff in Kontakt gebrachten Oberfläche A und von der auf der Hautoberfläche erreichten Konzentration C_H . Bei üblichen topisch anzuwendenden Präparaten sind A und C_H weitgehend von Formulierung und Applikationsweise (Spreitung) abhängig und damit unter normalen Behandlungsbedingungen unkontrollierbar (Abb. 1, Fall A). Zudem verändert sich C_H durch Verlust von Wirkstoff nach außen, durch Veränderung der Formulierung auf der Haut und durch die Wirkstoffabsorption laufend. Zusammen mit dem Einfluß der für verschiedene Individuen verschiedenen Hauptpermeabilitätskonstanten K_p erhält man völlig unkontrollierte Dosierung und unkontrollierte Zufuhrkinetik. Die erwünschte konstante Zufuhr kann nur dann erwartet werden, wenn A und C_H über die gesamte Applikationsdauer konstant bleiben. C_H selbst resultiert aber aus dem Fließgleichgewicht von Zufuhr (Freisetzung aus der auf der Haut applizierten Formulierung) und Wegtransport durch die Haut. Ist die Zufuhr wesentlich rascher als der Wegtransport, so wird auf der Haut nach einer gewissen Anlaufzeit die Sättigungskonzentration C_s und als Folge davon der Sättigungsfluß J_s erreicht. J_s ist dann nur noch von der individuell und regional unterschiedlichen Permeabilität K_p abhängig. Die Wirkstoffzufuhr ist damit zwar über die Applikationsdauer konstant, aber von Individuum zu Individuum verschieden (Abb. 1, Fall B). Ist dagegen die Zufuhr erheblich geringer als J_s , so stellt sich C_H im Fließgleichgewicht auf einen Wert zwischen Null und C_s so ein, daß Zu- und Wegfluß sich die Waage halten. Unabhängig von verschiedenen Hautpermeabilitäten K_p wird in diesem Fall dem Körper der Wirkstoff mit der gleichen, durch die Zufuhr J_z festgelegten Geschwindigkeit abgegeben (Abb 1, Fall C).

ist das Konzept der Transdermalen Therapeutischen Systeme (S), diese Zufuhrbeschränkung durch technische Maßnahmen in der Darreichungsform vorzugeben und damit im idealen TTS eine vollständig systemkontrollierte, von Gegebenheiten der individuellen Patientin unabhängige Wirkstoffzufuhr zu erreichen. Vergleicht man allerdings die in Tabelle 1 aufgeführten Sättigungsflüsse mit therapeutischen Dosen der betreffenden Wirkstoffe, so ist ersichtlich, daß sich dieses Konzept in vielen Fällen gar nicht realisieren läßt und daß in anderen Fällen Kompromisse eingegangen werden müssen. Ist die zur Erzielung einer therapeutischen Wirkung notwendige Wirkstoffzufuhr wesentlich höher als J_s bei einer akzeptablen Systemgröße A, so ist transdermale Therapie unmöglich, ist sie gleich groß oder nur unwesentlich kleiner als J_s , so wird die Zufuhr nicht mehr vollständig vom System kontrolliert. Eine konstante Zufuhr kann zwar noch gewährleistet werden, die Zufuhrgeschwindigkeit wird aber durch die Haut mit beeinflusst. Eine Minimalisierung der Hauteinflüsse (d.h. eine möglichst perfekte Annäherung an das Konzept des idealen TTS) ist in diesen Fällen das Ziel für die Entwicklung eines "realen" TTS.

Nach Wirkstoff muß eventuell auch das "Anlaufverhalten" durch eine Initialdosis optimiert werden. Die Gleichgewichtskonzentration C_H wird ja erst erreicht, wenn die zur Sättigung der Haut benötigte notwendige Dosis aufgenommen wurde.

Sättigungsflüsse durch menschliche Haut für verschiedene Wirkstoffe

	Sättigungsfluss $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{Std.}$ (approx.)	Entsprechende tägliche i.v. Dosis (bei Annahme von 10 cm^2 Kontaktfläche mg)
Scopolamin	3	0,7
Nitroglycerin	20	5
Ephedrin	300	70
mit permeations- verbessernden Hilfsstoffen	3000	700
Propranolol	4	1
Östradiol	0,02	0,005
mit permeations- verbessernden Hilfsstoffen	0,8	0,2
Atropin	0,01	0,002
Digitoxin	0,0001	0,00002

Das membrankontrollierte Transdermalsystem.

Die präziseste Anordnung zur Erzeugung eines konstanten Flusses besteht in einem Reservoir mit Wirkstoff in konstanter Konzentration, das von einer Kontrollmembran mit konstanter Permeabilität abgeschlossen wird. Die Realisierung einer solchen Anordnung verlangt einen Überschuß an ungelöster Substanz und einen sehr raschen Konzentrationsausgleich im Reservoirinnern, wie er im Labor bei Permeationsversuchen stets durch mechanische Mischung erreicht wird. Das Fehlen dieser Mischung muß im TTS durch geeignete Materialwahl und genügenden Überschuß an Wirkstoff kompensiert werden. Von einer einfachen Wirkstoffdispersion der -lösung

einem Trägermaterial (Matrixformulierung), deren Freigabegeschwindigkeit stets mit der Quadratwurzel aus der Zeit abnimmt, unterscheidet sich ein solches membrankontrolliertes TTS zunächst durch die Konstanz seiner Freigabegeschwindigkeit. Für die Qualitätskontrolle von Membransystemen ist es daher unkritisch, ein für das In-vivo-Verhalten relevantes In-vitro-Prüfverfahren festzulegen.

Man kann nun ein membrankontrolliertes TTS auf die Haut aufgeklebt, entsteht damit eine Anordnung von zwei hintereinandergeschalteten Membranen, nämlich der Kontrollmembran und der Haut. Der Gesamtfluß durch diese serielle Anordnung berechnet sich dann nach der Gleichung:

$$J = A \cdot \frac{1}{R} \cdot \Delta C = A \cdot \left(\frac{1}{R_M + R_H} \right) \cdot \Delta C \approx A \cdot \left(\frac{1}{R_M + R_H} \right) \cdot C_R$$

bei R_M und R_H die Transportwiderstände in der Membran und in der Haut sind und die Konzentrationsdifferenz C durch die Konzentration C_R im Reservoir angenähert wird. Abbildung 2 illustriert das Verhalten dieses TTS-Typs auf Haut verschiedenen Widerstandes. Ist $R_H = 0$ wie im Falle der In-vitro-Freigabe-Prüfung gegen Wasser, so ist der Fluß maximal (100 %). Ist der Hautwiderstand gleich groß wie der Membranwiderstand R_M , so wird der Fluß in vivo 50 % des maximalen (In-vitro-)Flusses betragen. Variiert R_H zwischen 20 % und 200 % (Faktor 10), so wird die Variation des Flusses durch das TTS auf 83 % zu 33 % (Faktor 2,5) reduziert. Würde bei gleicher Permeabilitätsvariation die Kontrollmembran weggelassen, also zum Beispiel ein einfaches Pflaster aufgeklebt, würde der Fluß ungedämpft zwischen 400 % und 50 % (Faktor 10) variieren. Durch die Begrenzung des Flusses nach oben wird eine zeitige Entleerung des Reservoirs vermieden und darum unter diesen Umständen noch eine genügende Freigabe an Wirkstoff am Ende

der gewünschten Applikationsdauer garantiert. Liegt R_H zwischen 0 und 20 %, so ist der Fluß praktisch ausschließlich durch das TTS kontrolliert; die beste Annäherung an das Konzept ist erreicht." (17, 858 ff)

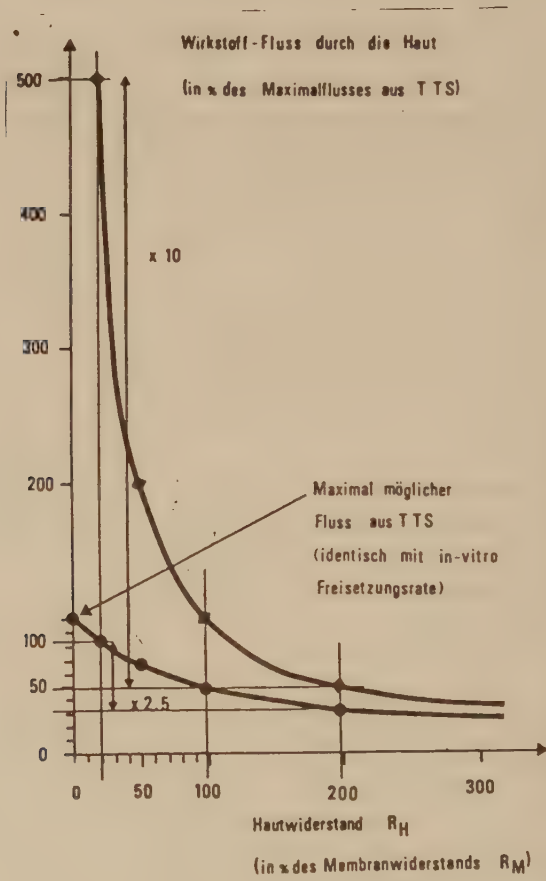


Abbildung 2: Verhalten eines membrankontrollierten TTS auf Haut verschiedenen Widerstandes. (17, 861)

üller, Imhof et al. beschreiben die Wirkungsweise des NTG-TTS kurz so: "The release of NTG from the NTG-TTS prototype tested in the present study is controlled by a semipermeable membrane, through which the active substance diffuses in vitro at a rate of approximately 40 µg/h per cm². The drug-release area measures 10 cm². The release rate is only slightly above the average permeability rate of the skin, so there is no risk of reaching an excessively high plasma concentration, even in persons whose skin is unusually permeable. The drug reservoir of the system contains NTG 25 mg in a paste formulation. The proper contact between system and skin is assured by a silicone-based, pressure-sensitive adhesive, commercially used for medical application. The system is attached to a sparingly hairy site in the infraaxillary region of the thorax and kept in place for 24 h." (47, 473)

Durch den oben beschriebenen Aufbau und die Initialdosis ist eine schnelle Wirkstoffaufnahme gewährleistet und die Konzentration im Plasma hat bereits nach 2 Stunden ihr Maximum erreicht und bleibt unverändert über 24 h erhalten. Der konstante Plasmaspiegel zeigt, daß sich ein Gleichgewicht zwischen Zufuhr und Elimination eingestellt hat, der so lange erhalten bleibt, wie das Pflaster getragen wird (24 h). Nach Entfernen des Pflasters sinkt der Spiegel innerhalb einer Stunde auf 1/3 des ursprünglichen Wertes (20, 4).

4. Methodik

Alle Patienten wurden am Abend vor der Operation mit 2 mg Flunitrazepam oral prämediziert und erhielten am Morgen 1 h vor Narkosebeginn 2 mg Flunitrazepam i.m. verabreicht.

Im Einleitungsraum angekommen wurde ihnen dann ein 4-lumiger 7 F Swan-Ganz-Katheter gelegt, dessen genaue Lokalisation mittels Röntgenkontrolle und Druckkurvenkontrolle geprüft wurde. Um auch noch die Werte vor der Narkose zu erhalten, wurde dieser Katheter noch im wachen Zustand über die Vena jugularis interna, via rechten Vorhof, durch die Trikuspidalklappe zum rechten Ventrikel eingeführt, von wo er schließlich in die Pulmonalarterie geschwemmt wurde. Ebenfalls im noch wachen Zustand erhielten die Patienten eine Radialisnadel und auch hier wurde ein erster Wert vor der Narkose abgelesen. Während der OP wurde auch die Körpertemperatur mittels einer Temperatursonde überwacht. Zur intra-venösen Volumenzufuhr und zur postoperativen Ernährung wurde noch ein Jugularis-externa-Katheter nach der Einleitung gelegt.

Folgende Parameter wurden mittels des Jugularis-interna-Katheter (Pulmonalkatheter) gemessen:

- der pwcp, der dem linken Vorhofdruck und damit dem linksventrikulären enddiastolischen Druck entspricht (pulmon. Wedge-Druck);
- der RAP = rechtsatriale Druck, der dem ZVD entspricht (hier konnte auch gemischt venöses Blut zur Bestimmung der $AVDO_2$ entnommen werden);
- der mittlere PAP (Pulmonalarteriendruck) und
- das HZV (nach Thermodilations-Methode, wobei aus mindestens drei Werten der Mittelwert errechnet wurde).

Ferner wurden über die Radialisnadel der systolische und diastolische Druck blutig überwacht.

er das Statham P 23 db-Element wurden abgeleitet der pwcp, der PAP, der PAP und der systolische und diastolische Blutdruck.

Mittels EKG-Kontrolle Ableitung II und V_5 wurden Herzfrequenz, ST-Strecke und VES aufgezeichnet.

Die Signifikanzberechnungen erfolgten mit Hilfe des gepaarten Tests nach Student.

Alle 22 Patienten wurden 24 h nachbeatmet, um bei diesen extrem gefährdeten Patienten den Streß (vermehrte Katecholaminausschüttung) beim Aufwachen aus der Narkose nach Operation am offenen Herzen zu umgehen.

Die Werte wurden zu sechs verschiedenen Zeitpunkten bestimmt: Der erste Wert vor der Einleitung, der nächste nach Intubation, ein dritter Wert wurde während der Sternotomie, der vierte Wert zu Beginn der ECC, der fünfte Wert zu ECC-Ende und schließlich der sechste Wert bei OP-Ende.

5. Patientenbeschreibung

Als Narkose wurde bei allen 22 Patienten, die an einer KHK litten und einen ACB erhielten, die sog. balanced anesthesia angewandt.

Diese balanced anesthesia setzt sich zusammen aus der Neuroleptanalgesie und kleinen Dosen Enflurane oder Isoflurane (0,5 - 1 Vol%). Zusätzlich erhielten alle Patienten 50 % N₂O + 50 % O₂.

Als Muskelrelaxans wurde allen 22 Patienten das sehr langwirkende Pancuronium, da sie ohnehin nachbeatmet wurden, verabreicht. Zum Einschlafen bekamen sie das relativ "herzneutrale" Etomidate.

Diese 22 Patienten wurden in 2 Gruppen zu je 11 Patienten eingeteilt, die sich nur durch das Pflaster unterschieden. Die Patienten wiesen untereinander keine signifikanten Unterschiede auf.

Gruppe I erhielt ein wirkstoffhaltiges Nitropflaster, Gruppe II ein Placebopflaster.

5.1. Geschlecht

Wie aus Tabelle 1 zu erkennen ist, wurden insgesamt 17 Männer und 5 Frauen untersucht; davon fielen auf Gruppe I 8 Männer und auf Gruppe II 9 Männer. 3 Frauen gehörten zu Gruppe I und 2 Frauen zu Gruppe II. So gibt es keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen bezüglich der Anzahl von Männern und Frauen: p = 0,611.

2. Alter

Tabelle 1 zeigt ferner, daß der Altersmedian bei den Männern der Gruppe I bei einem Maximum von 66 a und einem Minimum von 48 a betrug.

der Gruppe II lag der Altersmedian der Männer bei 56 a mit einem Maximum von 64 a und einem Minimum von 42 a.

Die Gruppen zusammen erbrachten einen Altersmedian von 54 a bei einem Maximum von 66 a und einem Minimum von 42 a.

Setzt man eine Alterseingruppierung vor, so kann man erkennen, aus beiden Gruppen je 2 männliche Patienten dem Dezenium von 40 - 49 a angehörten; 9 Männer lagen im Dezenium zwischen 50 und 59 a, davon 4 aus Gruppe I und 5 aus Gruppe II.

Im nächsten Dezenium (60 - 69 a) gehörten je 2 Männer der Gruppe I und II an.

In Tabelle 1 findet man für die weiblichen Patienten der Gruppe I einen Altersmedian von 58 a, das Maximum liegt bei 60 a, das Minimum bei 56 a.

Für die Gruppe II ergibt sich bei einem Maximum von 68 a und einem Minimum von 63 a ein Median von 65,5 a.

Betrachtet man das Alter der gesamten weiblichen Patienten aus Gruppe I und II, so errechnet sich ein Median von 60 a, wobei die älteste Patienten 68 a und die jüngste 56 a zählte.

Die Altersverteilung der weiblichen Patienten ist wie folgt: im Dezenium 40 - 49 a findet sich keine Patientin, 2 Patientinnen der Gruppe I gehören dem Dezenium 50 - 59 a an. Im nächst höheren Dezenium (60 - 69 a) finden wir eine Patientin der Gruppe I und zwei Patientinnen der Gruppe II.

Die Altersverteilung aller Patienten zusammen (männlich und weiblich) ergibt folgendes Bild: Für die Gruppe I liegt der Gesamtalters-Median bei 56 a, wobei das Maximum bei 66 a und das Minimum bei 48 a liegt. Der Gesamtalters-Median der Gruppe II liegt bei 59 a, bei einem Maximum von 68 a und einem Minimum von 42 a.

Der Gesamtalters-Median von Gruppe I und II zusammen liegt bei 56,5 a, bei einem Maximum von 68 a und einem Minimum von 42 a.

Auch daraus ergibt sich keine Signifikanz: $P = 0,260$, d.h. die beiden Gruppen sind altersmäßig vergleichbar.

5.3. Körpergröße

Die Tabelle 2 zeigt die Körpergröße der Patienten auf, und zwar gilt für die Körpergröße bei den Männern in der Gruppe I ein Mittelwert von 177 cm, mit einem Maximum von 182 und einem Minimum von 169 cm.

Für die Frauen der Gruppe I ergibt sich ein Medianwert von 167 cm, die Größen variieren zwischen 164 und 167 cm.

Der Medianwert für die männlichen Patienten der Gruppe II beträgt 176 cm, mit Körpergrößen zwischen 170 und 184 cm.

Die Frauen der Gruppe II sind im Mittel 165 cm groß, mit einem Maximum von 166 cm und einem Minimum von 164 cm.

Betrachtet man die Größe aller männlichen Patienten von Gruppe I und II, so ergibt sich ein Medianwert von 177 cm, mit einem Maximum von 184 cm und einem Minimum von 169 cm. Wir finden wieder keine Signifikanz: $p = 0,481$.

Für die Frauen der Gruppen I und II zeigt die Tabelle 2 einen Medianwert von 166 cm, wobei die Größe zwischen 164 und 167 cm variiert.

Die Größe der Männer und Frauen insgesamt ergibt für die Gruppe I einen mittleren Wert von 174 cm. Das Maximum liegt bei 182 cm, das Minimum bei 164 cm.

Für die Gruppe II errechnet sich ein Medianwert von 174 cm, mit größtendifferenzen zwischen 184 und 164 cm.

Die mittlere Körpergröße aller männlichen und weiblichen Patienten der Gruppen I und II zusammen beträgt 174 cm. Das Maximum liegt bei 184 cm, das Minimum bei 164 cm. Auch dieses Ergebnis zeigt wiederum keinerlei Signifikanz: $p = 0,398$. Dies bedeutet, daß alle Patienten ausnahmslos gut miteinander verglichen werden können.

4. Körpergewicht

Aus Tabelle 2 ist ebenso das Gewicht der 22 Patienten zu erkennen. Bei der Gruppe I liegt das Körpergewicht der männlichen Patienten zwischen 74 und 86 kg, woraus sich ein Mittelwert von 78 kg ergibt.

Für die Gruppe II besteht ein Median von 78 kg bei den männlichen Patienten mit einer Streubreite zwischen 70 und 90 kg, woraus eine Signifikanz folgt: $p = 0,371$.

Die Frauen der Gruppe I wiegen zwischen 69 und 72 kg, bei einem Mittelwert von 70 kg.

Für die Gruppe II ergibt sich bei den Frauen ein Gewichtsmedian von 70 kg, der dem tatsächlichen Körpergewicht aller Frauen entspricht.

Das Gesamtgewicht aller männlichen und weiblichen Patienten der Gruppe I ergibt einen Median von 76 kg bei Schwankungen zwischen 70 und 69 kg.

In der Gruppe II liegt dieser Median bei 77 kg bei Schwankungen zwischen 70 und 90 kg.

Das mittlere Körpergewicht aller Patienten der Gruppen I und II zusammen liegt bei 76,5 kg, bei individuellen Abweichungen zwischen 69 und 90 kg. Auch hier keine Signifikanz: P = 0,500.

Aus Tabelle 2 ist auch zu ersehen, daß es sich bei allen 22 Patienten (11 aus Gruppe I und 11 aus Gruppe II) um die Diagnose coronare Herzerkrankung handelt, wobei keine Angaben über den Schweregrad und über die Dauer der Erkrankung gemacht werden.

5.5. Rhythmus, ST-Strecke, VES/min

Aus Tabelle 6 ist zu ersehen, daß vor der Therapie (ACB-OP) alle 11 Patienten der Gruppe I einen Sinusrhythmus aufwiesen, und Tabelle 7 zeigt auch für die 11 Patienten der Gruppe II für die Zeit vor der Operation einen Sinusrhythmus an.

Außerdem zeigt Tabelle 6 eine ST-Streckensenkung bei 6 Patienten der Gruppe I. Die 5 übrigen Patienten dieser Gruppe wiesen diesbezüglich einen Normalbefund auf.

Für die Patienten der Gruppe II zeigt die Tabelle 7, daß 7 Patienten vor der Operation eine ST-Senkung im EKG aufwiesen, während bei 4 Patienten dieser pathologische Befund fehlte.

Die Tabelle 8 gibt über die VES vor der ACB-OP Auskunft: 8 Patienten der Gruppe I zeigen keine VES, 2 Patienten zeigen 1 - 2 VES/min, keiner der Patienten wies 3 VES/min oder mehr auf und für 1 Patienten liegen keine diesbezüglichen Angaben vor.

Für die Gruppe II ergibt sich aus Tabelle 8, daß 9 Patienten keine VES aufweisen. 1 Patient litt vor der Therapie an 1 - 2 VES/min. 3 VES/min oder mehr wurden bei keinem Patienten gefunden und für 1 Patienten liegen keine Angaben vor.

iese letztgenannten Beobachtungen des Rhythmus, der ST-Strecke und der VES interessierten uns nicht nur vor der Therapie, sondern auch vor der Narkose, nach der Intubation und bei OP-Ende und wurden entsprechend dokumentiert.

6. Untersuchungsplan

Die Untersuchung über die Hämodynamik nach Prämedikation mit NTG-Pflaster bei ACB-OP wurde wie folgt durchgeführt:

Es interessierten 7 Werte, die zu genau festgelegten Zeitpunkten gemessen wurden.

Diese 7 Werte sind: Herzfrequenz, HZV, systolischer und diastolischer RR, pwcp, PAP-Mittelwert und RAP.

Rhythmus, ST-Strecken-Beurteilung und VES/min-Zählung wurden nicht bei allen 6 Meßpunkten mit dokumentiert.

Zum ersten Meßpunkt vor der Einleitung, und zwar genau 1 h nach Auftragen des Pflasters wurden ermittelt: Herzfrequenz (HR), HZV, syst. und diast. RR, pwcp, PAP und RAP, dazu wurden noch Rhythmus, ST-Strecke und VES/min beurteilt.

Zum zweiten Meßpunkt nach der Intubation, also nach der Einleitung, wurde wie bei der ersten Messung verfahren.

Zum dritten Meßzeitpunkt während der Sternotomie wurden wieder die Drücke, das HZV und HR gemessen, nicht aber Rhythmus, ST-Strecke und VES/min.

Der vierte Meßpunkt lag zu Beginn des ECC. Es wurden abermals die Drücke, das HZV und HR ermittelt.

Zum fünften Meßpunkt am Ende des ECC wurden erneut die Drücke, das HZV und die HR aufgezeichnet.

Zum sechsten Meßpunkt bei OP-Ende wurden neben den Drücken, dem HZV und der HR auch der Rhythmus, die ST-Strecke und die VES/min aufgezeichnet.

Ergebnisse: Verlauf der Parameter während der Operation

I. Absolute Ergebnisse

den Verlauf der Parameter während der Operation ergaben sich folgende Werte: Die Prozentzahlen beziehen sich auf den jeweils vor gewonnenen Meßwert.

1. Die Meßwerte der Gruppe I

Die Herzfrequenz:

Die Gruppe I, die ein NTG-Pflaster geklebt hatte, zeigt wie in Abbildung 1 und Tabelle 3 dargestellt, folgende Werte:

Vor der Narkose betrug der Mittelwert der HR 74 (± 6) und fiel nach der Intubation um 20 % auf 59 (± 3) ab. Während Sternotomie stieg dann die HR auf 70 (± 6), was einer Steigerung von 18,6 % entspricht und stieg zu Beginn der ECC nochmals ganz leicht um 1,4 % auf 71 (± 10) an. Am Ende der ECC ergaben sich dann Werte im Mittel von 95 (± 10), was eine Steigerung der HR um 33,8 % bedeutet. Zum OP-Ende fiel die Frequenz dann wieder auf 83 (± 6) ab, eine Senkung von 12,6 %.

Das Herzzeitvolumen:

Abbildung 2 und Tabelle 3 zeigen für das HZV vor der Narkose einen Wert von 6,6 ($\pm 0,9$) l/min. Nach Intubation fiel dieser Wert dann um 9,1 % auf 6,0 ($\pm 0,8$) l/min ab. Während Sternotomie wuchs er leicht um 8,3 % an und betrug 6,5 ($\pm 0,8$) l/min. Einen deutlicher Abfall des HZV zeigt die Messung zu Beginn des ECC; der Wert sinkt um 12,3 % und beträgt 5,7 ($\pm 0,5$) l/min und bleibt bis zum Ende der ECC nahezu unverändert. Er beträgt zu diesem Zeitpunkt 5,9 ($\pm 1,1$) l/min, was eine Steigerung von 3,5 % bedeutet. Die Messung zum OP-Ende ergibt einen HZV von 6,3 ($\pm 0,9$) l/min und bedeutet eine Steigerung von 6,8 %.

c. Der systolische RR:

Der Verlauf der Werte ist in Abbildung 3 und Tabelle 3 dargestellt. Die Messung vor Einleitung ergibt einen Mittelwert von 134 (+ 17) mm Hg, der nach Intubation um 16,4 % auf den Wert von 112 (+ 9) mm Hg absinkt. Eine Steigerung von 15,2 % auf 129 (+ 10) mm Hg erbrachte die Sternotomie. Zu Beginn ECC war der Wert um 15,5 % auf 109 (+ 4) mm Hg abgesunken. Zum Ende ECC ist der RR um 6,4 % auf 116 (+ 9) mm Hg angestiegen. Bei OP-Ende liegt der Mittelwert bei 119 (+ 5) mm Hg; eine leichte Steigerung von 2,7 %.

d. Der diastolische RR:

Vergleiche Abbildung 4 und Tabelle 3.

Im Mittel liegt der diast. RR vor Narkose bei 83 (+ 9) mm Hg und sinkt nach der Intubation um 13,3 % 72 (+ 4) mm Hg ab. Die Sternotomie bringt einen Anstieg um 11,1 % auf 80 (+ 5) mm Hg und sinkt zu Beginn ECC wieder um 11,3 % auf 71 (+ 4) mm Hg. Bei Ende ECC erfährt der Wert eine Steigerung um 5,6 % auf 75 (+ 6) mm Hg und steigt dann noch einmal um 1,3 % auf 76 (+ 5) mm Hg zum OP-Ende.

e. Der Pulmonalarterien-Mitteldruck:

Vergleiche Abbildung 5 und Tabelle 3.

Der PAP liegt vor Narkose bei 21 (+ 4) mm Hg, ist nach Intubation unverändert 21: (+ 3) mm Hg. Während Sternotomie sinkt er sogar um 4,8 % auf 20 (+ 3) mm Hg ab und ist auch zu Beginn ECC unverändert: 20 (+ 3) mm Hg. Zum Ende ECC steigt er um 20 % auf 24 (+ 4) mm Hg und sinkt schließlich zum OP-Ende auf den Ausgangswert 21 (+ 3) mm Hg um 12,5 % ab.

f. Der pulmonale Wedge-Druck:

Vergleiche Abbildung 6 und Tabelle 3.

Vor Narkose zeigt der pwcp einen Mittelwert von 7 (+ 1) mm Hg und ist auch nach Intubation unverändert: 7 (+ 1). Während Sternotomie steigt er um 14,3 % auf 6 (+ 1) mm Hg und ist auch zu Beginn ECC unverändert: 6 (+ 1) mm Hg. Zum Ende ECC steigt er wieder um 16,7 % auf 7 (+ 1) mm Hg an und bleibt auch bei OP-Ende erhalten. Der gemessene Wert 7 (+ 1) mm Hg entspricht dem Ausgangswert.

Der rechtsatriale Druck:

Vergleiche Abbildung 7 und Tabelle 3.

Vor Narkose liegt der Wert des RAP bei 4 (± 1) mm Hg und fällt um 25 % auf 3 (± 1) mm Hg nach Intubation, bleibt während Sternotomie unverändert bei 3 (± 1) mm Hg, behält diesen Wert auch zu Beginn ECC bei 3 (± 1) mm Hg und verändert sich auch nicht zum Ende ECC, der Wert bleibt bei 3 (± 1) mm Hg. Zum OP-Ende erfährt der Wert eine Steigerung um 33,3 % auf 4 (± 1) mm Hg.

Auch hier beziehen sich die Prozentzahlen auf den jeweils zuvor gemessenen Wert.

1.2. Die Meßwerte der Gruppe II (Placebo)

Die Herzfrequenz:

Vergleiche Abbildung 1 und Tabelle 4:

Die Herzfrequenz beträgt vor Narkose 71 (± 6)/min und sinkt um 19,7 % auf 57 (± 4)/min nach Intubation, steigt während Sternotomie um 22,8 % auf 70 (± 5)/min und steigert sich nochmals um 8,6 % auf 76 (± 9)/min zu Beginn ECC und erreicht am Ende ECC ihren Höhepunkt mit 98 (± 7)/min, was eine Steigerung von 28,9 bedeutet und geht schließlich zu OP-Ende auf einen Wert von 84 (± 8)/min zurück, dies bedeutet einen Abfall um 14,3 %.

Das Herzzeitvolumen:

Vergleiche Abbildung 2 und Tabelle 4.

Das HZV liegt vor Narkose bei 6,8 ($\pm 1,1$) l/min und fällt um beträchtliche 11,8 % auf 6,0 ($\pm 1,2$) l/min nach Intubation ab. Während Sternotomie steigt es um 5 % auf 6,3 ($\pm 1,0$) l/min an und sinkt zu Beginn ECC um 7,9 % auf 5,8 ($\pm 1,0$) l/min ab, bleibt auf diesem Wert 5,8 ($\pm 0,7$) l/min bei ECC-Ende stehen und steigt erst wieder zu OP-Ende um 6,9 % auf 6,2 ($\pm 0,8$) l/min an.

c. Der systolische RR:

Vergleiche Abbildung 3 und Tabelle 4.

Der systolische Blutdruck liegt vor Narkose bei 135 ($\pm$ 10) mm Hg, fällt nach Intubation um 18,5 % auf 110 ($\pm$ 18) mm Hg ab und steigt während Sternotomie um 17,3 % fast zum Ausgangswert auf 129 ($\pm$ 14) mm Hg an. Zu Beginn ECC fällt er dann wieder um 15,5 % auf 109 ($\pm$ 9) mm Hg ab und beträgt am Ende ECC nach einer Steigerung von 7,3 % 117 ($\pm$ 11) mm Hg. Zu OP-Ende bewegt er sich kaum. Er steigt nur um 2,6 % auf 120 ($\pm$ 11) mm Hg an.

d. Der diastolische RR:

Vergleiche Abbildung 4 und Tabelle 4.

Vor Narkose beträgt der diast. RR 84 ($\pm$ 5) mm Hg. Nach Intubation sinkt er um 14,3 % auf 72 ($\pm$ 12) mm Hg, steigt dann bei Sternotomie wieder um 13,9 % auf 82 ($\pm$ 9) mm Hg an und fällt zu Beginn ECC um 9,8 % auf 74 ($\pm$ 7) mm Hg. Am Ende ECC steigt er wieder leicht um 5,4 % auf 78 ($\pm$ 9) mm Hg an und ist zu OP-Ende nur geringfügig um 1,3 % auf 79 ($\pm$ 8) mm Hg angestiegen.

e. Der Pulmonalarterien-Mitteldruck:

Vergleiche Abbildung 5 und Tabelle 4:

Vor Narkose liegt der PAP bei 23 ($\pm$ 3) mm Hg, steigt dann beträchtlich nach Intubation um 13 % auf 26 ($\pm$ 5) mm Hg an, bleibt während Sternotomie fast unverändert auf 27 ($\pm$ 6) mm Hg, was einer Steigerung von 3,8 % entspricht. Zu Beginn ECC fällt der PAP wieder um 3,8 % auf 26 ($\pm$ 5) mm Hg, steigt jedoch Ende ECC noch einmal beträchtlich um 15,4 % auf 30 ($\pm$ 6) mm Hg und liegt schließlich nach einer Senkung um 10 % zum OP-Ende bei 27 ($\pm$ 4) mm Hg.

f. Der pulmonale Verschlußdruck:

Vergleiche Abbildung 6 und Tabelle 4.

Vor Narkose liegt der pwcp bei 9 ($\pm$ 2) mm Hg. Nach Intubation steigt er um beträchtliche 22,2 % auf 11 ($\pm$ 2) mm Hg an und steigt nochmals um 9,1 % während Sternotomie auf 12 ($\pm$ 2) mm Hg an. Zu Beginn ECC bleibt er konstant auf 12 ($\pm$ 2) mm Hg und fällt erst Ende ECC um 8,3 % auf 11 ($\pm$ 2) mm Hg zurück und bleibt zu OP-Ende konstant auf diesem Wert 11 ($\pm$ 2) mm Hg.

Der rechtsatriale Druck:

Vergleiche Abbildung 7 und Tabelle 4.

Vor Narkose beträgt der RAP $4 (+ 1)$ mm Hg und steigt nach Intubation enorm um 25 % auf $5 (+ 1)$ mm Hg an. Auf diesem Wert $5 (+ 1)$ mm Hg bleibt er unverändert während Sternotomie und ändert sich auch zu Beginn ECC nicht: $5 (+ 2)$ mm Hg. Diesen Wert finden wir auch am Ende ECC unverändert: $5 (+ 2)$ mm Hg. Die letzte Messung bei OP-Ende ergab den konstant gebliebenen Wert von $5 (+ 1)$ mm Hg.

2. Die Meßwerte bezogen auf die Ausgangswerte vor Narkose

(Vergleiche Tabelle 3)

2.1. Gruppe I

Herzfrequenz:

Die HR vor Narkose betrug $74 (+ 6)$ /min und fiel um 20 % auf $59 (+ 3)$ /min nach Intubation ab. Während Sternotomie lag sie bei $70 (+ 6)$ /min und damit um 5,4 % niedriger als vor Narkose. Zu Beginn ECC liegt sie nur um 4,1 % niedriger bei $71 (+ 10)$ /min. Zum Ende ECC folgt eine Steigerung um 28,3 % auf $95 (+ 10)$ /min und liegt zu OP-Ende noch immer um 12,2 % über dem Ausgangswert mit $83 (+ 6)$ /min.

Das Herzzeitvolumen:

Ausgangswert vor Narkose $6,6 (+ 0,9)$ l/min. Es folgt ein leichter Abfall von 9 % nach Intubation auf $6,0 (+ 0,8)$ l/min und lag während Sternotomie mit $6,5 (+ 0,8)$ l/min um 1,5 % unter dem Ausgangswert. Zu Beginn ECC fiel er ab und lag um 13,6 % erniedrigt bei $5,7 (+ 0,5)$ l/min. Zu Ende ECC lag der Wert um 10,6 % gegenüber dem Ausgangswert erniedrigt bei $5,9 (+ 1,1)$ l/min. Ein leichter Anstieg von 0,4 l/min bei OP-Ende auf $6,3 (+ 0,9)$ l/min bedeutet einen um 4,5 % erniedrigten Wert gegenüber dem Ausgangswert.

c. Der systolische RR:

Ausgangswert beträgt $134 (\pm 17)$ mm Hg vor Narkose. Nach Intubation beträgt der Wert um 16,4 % erniedrigt noch $112 (\pm 9)$ mm Hg und während der Sternotomie bei $129 (\pm 10)$ mm Hg nur noch um 3,73 % weniger als der Ausgangswert. Zu Beginn ECC ist der systolische RR um 18,6 % unter dem Ausgangswert und beträgt $109 (\pm 4)$ mm Hg. Zum Ende ECC liegt er bei $116 (\pm 9)$ mm Hg und damit um 13,4 % erniedrigt. Nach leichtem Druckanstieg liegt der Wert zu OP-Ende bei $119 (\pm 5)$ mm Hg und damit 11,2 % niedriger als der Ausgangswert.

d. Der diastolische RR:

Ausgangswert vor Narkose beträgt $83 (\pm 9)$ mm Hg. Dieser Wert erfährt nach Intubation eine Senkung um 13,3 % auf $72 (\pm 4)$ mm Hg, stieg während der Sternotomie auf $80 (\pm 5)$ mm Hg und liegt damit nur noch um 3,6 % unter dem Ausgangswert. Zu ECC-Beginn fällt er erneut um 14,5 % auf $71 (\pm 4)$ mm Hg ab. Zu Ende ECC liegt der Wert bei $75 (\pm 6)$ mm Hg und damit 9,6 % niedriger als der Ausgangswert. Zu OP-Ende liegt der diastolische RR bei $76 (\pm 5)$ mm Hg und damit noch immer 8,4 % unter dem Ausgangswert.

e. Der Pulmonalarterien-Mitteldruck:

Ausgangswert vor Narkose: $21 (\pm 4)$ mm Hg. Dieser Wert blieb nach Intubation konstant bei $21 (\pm 3)$ mm Hg und fiel um 4,8 % auf $20 (\pm 3)$ mm Hg während Sternotomie ab. Er blieb zu ECC-Beginn auf $20 (\pm 3)$ mm Hg konstant und erfuhr eine Steigerung auf $24 (\pm 4)$ mm Hg zu ECC-Ende, was eine Zunahme von 14,3 % gegenüber dem Ausgangswert darstellt. Schließlich fiel er dann bei OP-Ende auf den Ausgangswert von $21 (\pm 3)$ mm Hg zurück.

. Der pulmonale Wedge-Druck:

Ausgangswert vor Narkose: $7 (+ 1)$ mm Hg. Der Wert blieb nach Intubation konstant auf $7 (+ 1)$ mm Hg und fiel während Sternotomie um 14,3 % auf $6 (+ 1)$ mm Hg ab, blieb dann zu Beginn ECC wieder konstant auf $6 (+ 1)$ mm Hg = 14,3 % niedriger als der Ausgangswert. Er erreichte einen Wert von $7 (+ 1)$ mm Hg bei ECC-Ende, nämlich den Ausgangswert. Dieser Wert blieb auch zum Ende der OP konstant auf $7 (+ 1)$ mm Hg.

. Der rechtsatriale Druck:

Ausgangswert vor Narkose: $4 (+ 1)$ mm Hg. Nach Intubation fällt dieser Wert um 25 % auf $3 (+ 1)$ mm Hg ab und behält diesen Wert während Sternotomie, Beginn ECC und Ende ECC konstant bei $3 (+ 1)$ mm Hg und damit jeweils 25 % gegenüber dem Ausgangswert erniedrigt. Zu OP-Ende steigt er dann wieder auf den Ausgangswert von $4 (+ 1)$ mm Hg an und zeigt somit keine Änderung gegenüber dem Ausgangswert.

.2.2. Gruppe II

Vergleiche Tabelle 4)

. Herzfrequenz: Ausgangswert vor Narkose: $71 (+ 6)/\text{min}$. Nach Intubation fällt der Wert um 19,7 % auf $57 (+ 4)/\text{min}$, steigt während Sternotomie auf $70 (+ 5)/\text{min}$ an und ist damit um 1,4 % gegenüber dem Ausgangswert erniedrigt. Zu ECC-Beginn steigt die HR um 7,4 % auf $76 (+ 9)/\text{min}$ und steigt erneut beträchtlich am ECC-Ende auf $98 (+ 7)/\text{min}$ und liegt damit um 38 % höher als der Ausgangswert. Zu OP-Ende zeigt die HR einen Wert von $84 (+ 8)/\text{min}$ und liegt damit um 18,3 % über dem Ausgangswert.

b. Das Herzminutenvolumen:

Ausgangswert vor Narkose: $6,8 (\pm 1,1)$ l/min. Nach Intubation fällt dieser Wert um 11,8 % auf $6,0 (\pm 1,2)$ l/min. Während Sternotomie liegt er bei $6,3 (\pm 1,0)$ l/min und damit um 7,4 % niedriger als der Ausgangswert. Zu Beginn ECC fällt er um 14,7 % auf $5,8 (\pm 1,0)$ l/min und bleibt konstant auf diesem Wert zum Ende der ECC. Zum OP-Ende betrug der Wert $6,2 (\pm 0,8)$ l/min und lag damit um 8,8 % niedriger als der Ausgangswert.

c. Der systolische Blutdruck:

Ausgangswert vor Narkose: $135 (\pm 10)$ mm Hg. Nach Intubation erfolgt ein Druckabfall um 18,5 % auf $110 (\pm 18)$ mm Hg, steigt während der Sternotomie auf $129 (\pm 14)$ mm Hg an und liegt damit noch 4,4 % niedriger als der Ausgangswert. Zu ECC-Beginn fällt der Wert um 19,2 % auf $109 (\pm 9)$ mm Hg gegenüber dem Ausgangswert ab. Bei ECC-Ende ergibt sich ein Wert von $117 (\pm 11)$ mm Hg und damit eine Senkung von 13,3 %. Bei OP-Ende stellt sich ein um 11,1 % gegenüber dem Ausgangswert erniedrigter Druck von $120 (\pm 11)$ mm Hg ein.

d. Der diastolische Blutdruck:

Ausgangswert vor Narkose: $84 (\pm 5)$ mm Hg. Nach Intubation fällt der Wert um 14,3 % auf $72 (\pm 12)$ mm Hg ab und zeigt nach einem Anstieg auf $82 (\pm 9)$ mm Hg noch einen um 2,4 % erniedrigten Wert während Sternotomie. Zu Beginn ECC beträgt der diast. RR $74 (\pm 7)$ mm Hg, ist damit also um 11,9 % gegenüber des Ausgangswerts erniedrigt. Zu ECC-Ende ist der Druck bei $78 (\pm 9)$ mm Hg noch um 7,1 % erniedrigt und zu OP-Ende bei einem Wert von $79 (\pm 8)$ mm Hg um 6 % niedriger als der Ausgangswert.

Der Pulmonalarteriendruck (Mitteldruck):

Ausgangswert vor Narkose: 23 ($\pm$ 3) mm Hg. Nach Intubation erfolgt ein 13 %iger Anstieg auf 26 ($\pm$ 5) mm Hg und während der Sternotomie ein weiterer Anstieg auf 27 ($\pm$ 6) mm Hg und liegt damit um 17,4 % über dem Ausgangswert. Zu ECC-Beginn beträgt die Druckzunahme mit 26 ($\pm$ 5) mm Hg noch immer 13 %. Zu ECC-Ende schnellte der Wert mit einer Zunahme von 30,4 % auf 30 ($\pm$ 6) mm Hg. Zu OP-Ende liegt der Druck dann bei 27 ($\pm$ 4) mm Hg und damit 17,4 % über dem Ausgangswert.

Der pulmonale Wedge-Druck:

Ausgangswert vor Narkose: 9 ($\pm$ 2) mm Hg. Nach Intubation steigt der Druck um 22,2 % auf 11 ($\pm$ 2) mm Hg an und während der Sternotomie auf 12 ($\pm$ 2) mm Hg und damit um 33 % über den Ausgangswert. Dieser Wert bleibt auch zu ECC-Beginn konstant auf 12 ($\pm$ 2) mm Hg stehen. Bei Ende des ECC liegt der Druck bei 11 ($\pm$ 2) mm Hg und damit 22,2 % über dem Ausgangswert. Dieser Wert bleibt auch zu OP-Ende konstant bei einem Druck von 11 ($\pm$ 2) mm Hg um 22,2 % gegenüber dem Ausgangswert erhöht.

Der rechtsatriale Druck:

Ausgangswert vor Narkose: 4 ($\pm$ 1) mm Hg. Nach Intubation steigt der Druck um 25 % auf 5 ($\pm$ 1) mm Hg und bleibt während der Sternotomie konstant auf diesem Wert. Auch zu ECC-Beginn und ECC-Ende blieb dieser Wert von 5 ($\pm$ 1) mm Hg konstant erhalten. Auch bei OP-Ende ergab die Messung diese Steigerung von 25 % auf 5 ($\pm$ 1) mm Hg.

7.3. Vergleich der Gruppen I und II untereinander (Tabellen 3 und 4), wobei die Gruppe II als Kontrollwert verwendet wird

a. Herzfrequenz:

Abbildung 1 zeigt für beide Gruppen die HR zu den verschiedenen 6 Meßzeitpunkten.

Die HR ist zwischen den beiden Gruppen im wesentlichen unverändert: Die HR der Gruppe I ist um 3/min vor der Narkose erhöht = + 4,22 %. Auch nach Intubation lag die Gruppe I um 3,5 % höher = + 2/min. Während der Sternotomie lag die HR der beiden Gruppen gleich bei 70/min. Zu ECC-Beginn ist die HR der Gruppe I um 5/min gegenüber Gruppe II erniedrigt = - 6,6 %. Zum ECC-Ende beträgt die Differenz zur Gruppe II noch 3/min = - 3,1 % weniger als Gruppe II. Die Differenz verringert sich zu OP-Ende auf 1/min. Damit liegt Gruppe I um - 1,2 % niedriger als Gruppe II. Für diese Werte konnte keine Signifikanz errechnet werden (Tab. 5).

b. Das Herzzeitvolumen:

(Abbildung 2)

Auch hier gibt es keine signifikanten Unterschiede, wie Tab. 5 zeigt: Vor Narkose ist das HZV der Gruppe I um 0,2 l/min niedriger als das der Gruppe II = - 2,9 %. Kein Unterschied ergibt sich mit 6,0 l/min für beide Gruppen nach der Intubation. Während der Sternotomie liegt die Gruppe I um 0,2 l/min (= + 3,2 %) über der Gruppe II. Zu ECC-Beginn ergab sich eine Differenz von 0,1 l/min. Um diesen Wert lag die Gruppe I niedriger als die Gruppe II (= - 1,7 %). Am Ende ECC ergab sich erneut eine Differenz von 0,1 l/min, nur lag diesmal die Gruppe I um diesen Betrag höher als Gruppe II (= + 1,7 %). Zu OP-Ende ist dieser Wert von + 0,1 l/min für die Gruppe I unverändert.

c. Der systolische Blutdruck:

(Abbildung 3)

Vor der Narkose ist der syst. RR bei Gruppe I um 1 mm Hg oder 0,74 % gegenüber Gruppe II erniedrigt. Nach der Intubation finden wir bei Gruppe I einen um 2 mm Hg oder 1,8 % erhöhten RR gegenüber der Gruppe II. Keine Differenz ergibt die Messung während der Sternotomie. Der Wert für beide Gruppen beträgt 129 mm Hg. Zu ECC-Beginn sind mit 109 mm Hg die Drücke für beide Gruppen gleich. Bei ECC-Ende finden wir bei Gruppe I einen um 1 mm Hg erniedrigten Druck gegenüber der Gruppe II (= - 0,85 %). Zu OP-Ende ergibt die Messung den gleichen Druckunterschied: (ca. - 1 mm Hg) für die Gruppe I (= - 0,83 %).

Ebenso gibt es auch hier keine signifikanten Unterschiede (Tab. 5).

d. Der diastolische RR:

(Abbildung 4)

Auch hier keine signifikanten Unterschiede (Tab. 5).

Die Messung vor der Narkose ergab einen um 1 mm Hg erniedrigten Wert für die Gruppe I = - 1,19 %. Nach der Intubation betrug der Wert für beide Gruppen 72 mm Hg, woraus sich keine Differenz ergibt. Während der Sternotomie lag der Wert der Gruppe I um 2 mm Hg unter dem der Gruppe II = - 2,5 %. Zu ECC-Beginn betrug die Differenz der Gruppe I zur Gruppe II minus 3 mm Hg = - 4,1 %, d.h. die Gruppe I hat einen um 3 mm Hg niedrigeren Wert als die Gruppe II. Der diastolische RR zu ECC-Ende gemessen ergibt für die Gruppe I wieder um einen 3 mm Hg niedrigeren Wert gegenüber der Gruppe II = - 3,84 %. Die Differenz bleibt auch zu OP-Ende unverändert bei 3 mm Hg. Um diesen Betrag liegt Gruppe I unter der Gruppe II = - 3,8 %.

Diese Änderungen bei HR, HZV, systolischem und diastolischem Blutdruck dürften wohl auf das Narkosemittel zurückzuführen sein, nicht aber auf die Wirkung des NTG-Pflasters, da sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen ergab (Tab. 5).

e. Der Pulmonalarterien-Mitteldruck:

(Abbildung 5)

Bei allen Messungen ergeben sich für die Gruppe I deutlich niedrigere Werte als für Gruppe II. Vor der Narkose liegt der für die Gruppe I ermittelte Wert um 2 mm Hg oder 8,7 % unter dem der Gruppe II. Diese Differenz erhöht sich nach Intubation auf 5 mm Hg oder 19,2 %. Der Höhepunkt der Differenz wird während der Sternotomie erreicht und beträgt 7 mm Hg oder 25,9 %. Zu ECC-Beginn beträgt die Differenz 6 mm Hg oder 23 % und zu ECC-Ende wieder 6 mm Hg, das entspricht bei den vorliegenden Drücken 20 %. Auch zu OP-Ende lag der Wert der Gruppe I um 6 mm Hg unter dem der Gruppe II = 22,2 %.

Diese Messungen ergaben eine Signifikanz: P kleiner 0,005! (Tab. 5)

f. Der pulmonale Verschußdruck:

(Abbildung 6)

Auch bei diesen Messungen sind alle Werte der Gruppe I, die mit NTG-Pflaster behandelt wurde, hochsignifikant erniedrigt: P kleiner 0,001!

Der vor der Narkose gemessene Wert zeigt einen für die Gruppe I um 2 mm Hg = 22,2 % erniedrigten Druck an. Die Differenz vergrößert sich nach der Intubation sogar auf 4 mm Hg (= 36,36 %!). Den Höhepunkt des Druckunterschiedes zeigt die Messung während der Sternotomie: Der Unterschied beträgt 6 mm Hg oder 50 %!! Dieser hohe Wert der Druckdifferenz von 6 mm Hg = 50 % bleibt auch zu ECC-Beginn konstant. Zu ECC-Ende beträgt die Differenz immer noch 4 mm Hg = 36,36 % und bleibt auch zu OP-Ende konstant bei 4 mm Hg = 36,36 %.

. Der rechtsatriale Druck:

(Abbildung 7)

Auch hier findet sich wieder die hohe Signifikanz von P kleiner als 0,001 (Tab. 5).

Vor der Narkose gibt es keinen Unterschied zwischen den beiden Gruppen I und II, beide liegen bei 4 mm Hg. Nach der Intubation ergibt sich für die Gruppe I ein um 40 % niedrigerer Druck im Vergleich mit Gruppe II: Gruppe I 3 mm Hg und Gruppe II 5 mm Hg. Die Messung während der Sternotomie ergibt die gleiche Differenz bei Werten: 2 mm Hg = 40 %. Auch die beiden nächsten Messungen zu ECC-Beginn und ECC-Ende ergeben konstante Werte von 3 und 5 mm Hg für die Gruppen I und II und damit denselben Unterschied von 2 mm Hg oder 40 %. Zu OP-Ende verringert sich die Differenz auf 1 mm Hg: Gruppe I 4 mm Hg, Gruppe II 5 mm Hg (= 20 %).

. 4. Die Meßwerte von Sinusrhythmus, ST-Streckenveränderungen und VES/min

. Der Sinusrhythmus:

Aus Tabelle 6 ist zu ersehen, daß sich am SR bei allen Patienten der Gruppe I die ganze Meßperiode über nichts änderte, also weder vor Narkose, noch nach Intubation, noch bei OP-Ende.

Auch bei der Gruppe II änderte sich, wie Tabelle 7 zeigt, der SR die ganze Meßzeit hindurch nicht.

. Die ST-Streckensenkung:

Wie sich aus Tabelle 6 ergibt, zeigt sich bei 1 Patienten der Gruppe I vor der Narkose eine ST-Streckensenkung, bei den 10 anderen Patienten ändert sich die ST-Strecke nicht. Nach der Intubation und bei OP-Ende ist jedoch bei keinem der 11 Patienten aus Gruppe I eine ST-Senkung zu beobachten.

Anders jedoch verhält es sich mit den Patienten der Gruppe II, die ein Placebo erhielten. Tabelle 7 zeigt für diese Gruppe: 6 der 11 Patienten weisen vor der Narkose eine ST-Senkung auf. Nach der Intubation zeigen 5 Patienten eine ST-Streckensenkung. Zu OP-Ende hingegen zeigt kein Patient mehr eine ST-Senkung.

c. Die ventrikulären Extrasystolen:

Tabelle 8 zeigt, daß 10 Patienten der Gruppe I vor Narkose keine VES aufweisen, ebenso nicht nach Intubation und bei OP-Ende. Über 1 Patienten wurde diesbezüglich zu keinem der Meßpunkte eine Aussage gemacht.

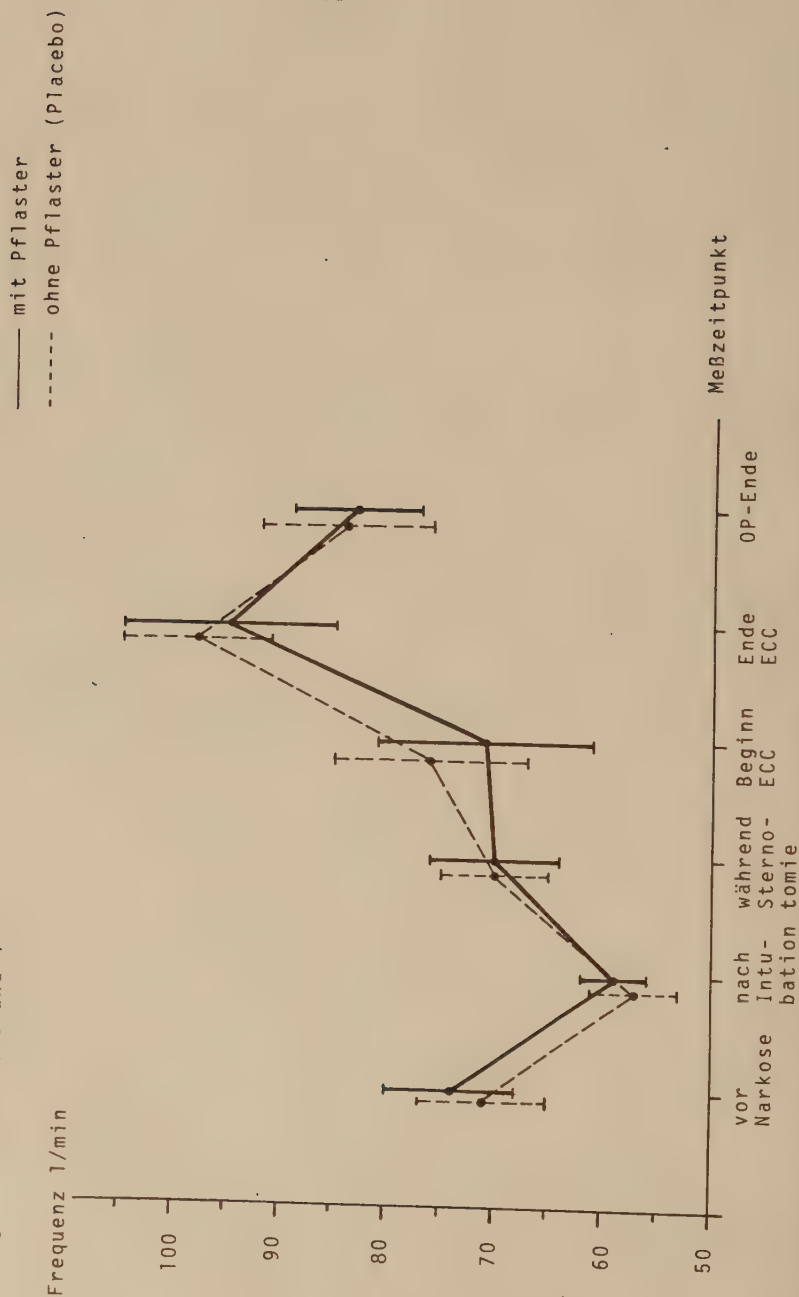
Für Gruppe II ergibt sich ebenfalls aus Tabelle 8, daß 7 Patienten vor Narkose keine ventrikulären Extrasystolen aufweisen, 2 Patienten dagegen 1 - 2 VES/min und 1 Patient sogar 5 - 7 VES/min. Für 1 Patienten gibt es für die ganze Meßzeit keine Angaben.

Bei OP-Ende ist bei 10 Patienten keine VES zu beobachten. Auch hier fehlen zu 1 Patienten die Meßdaten.

. Graphiken der intraoperativen Parameter

7.5.1. Herzfrequenz

Abbildung 1 zu Tabelle 3 und 4



2. Herzminutenvolumen

Bildung 2 zu Tabelle 3 und 4

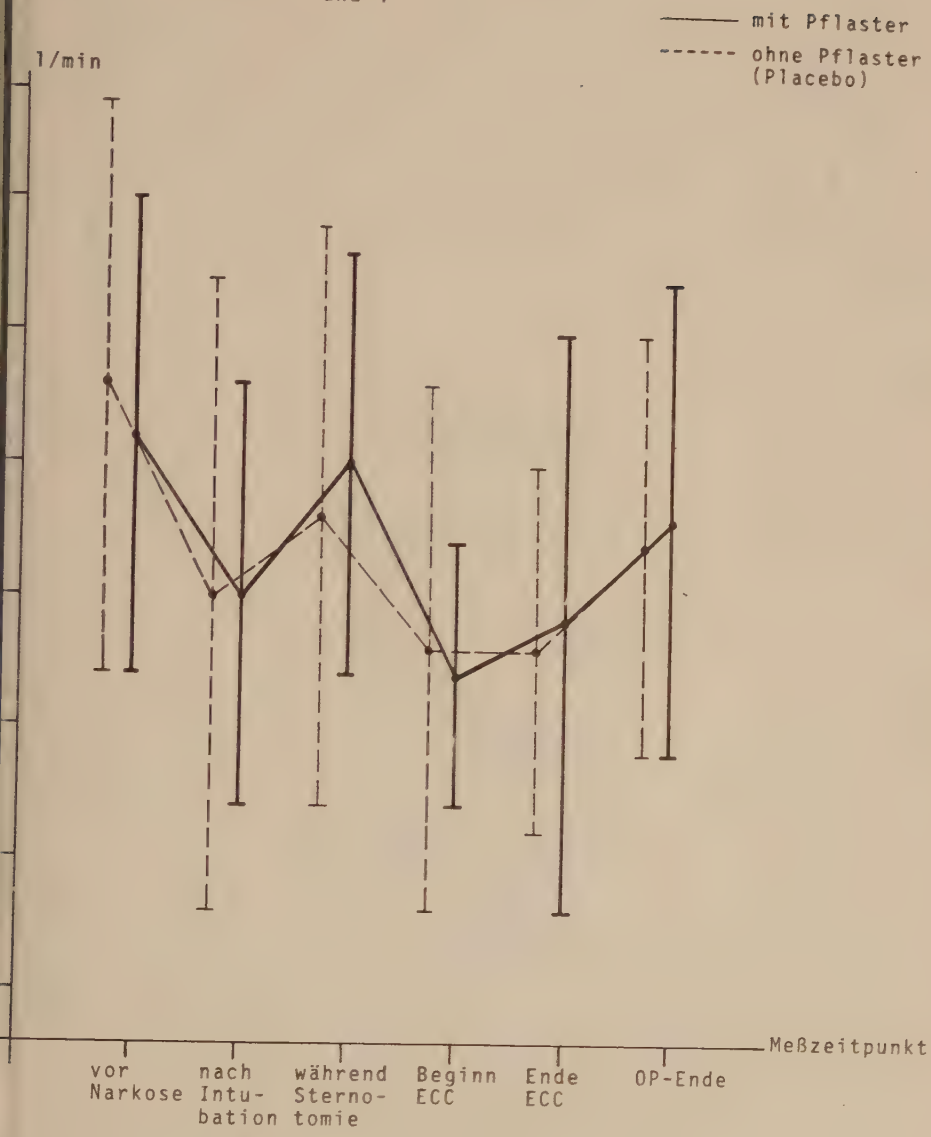


Abbildung 3 zu Tabelle 3 und 4

— mit Pflaster
----- ohne Pflaster (Placebo)

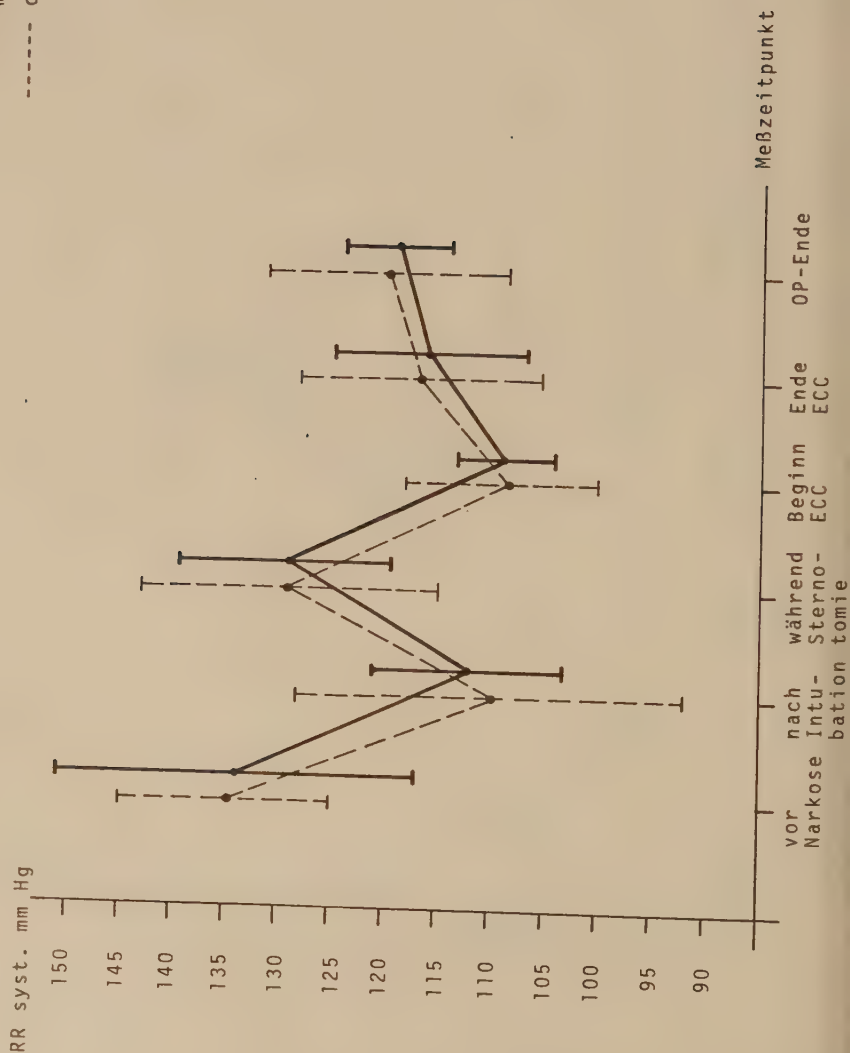


Abbildung 4 zu Tabelle 3 und 4

— mit Pflaster
 ----- ohne Pflaster (Placebo)

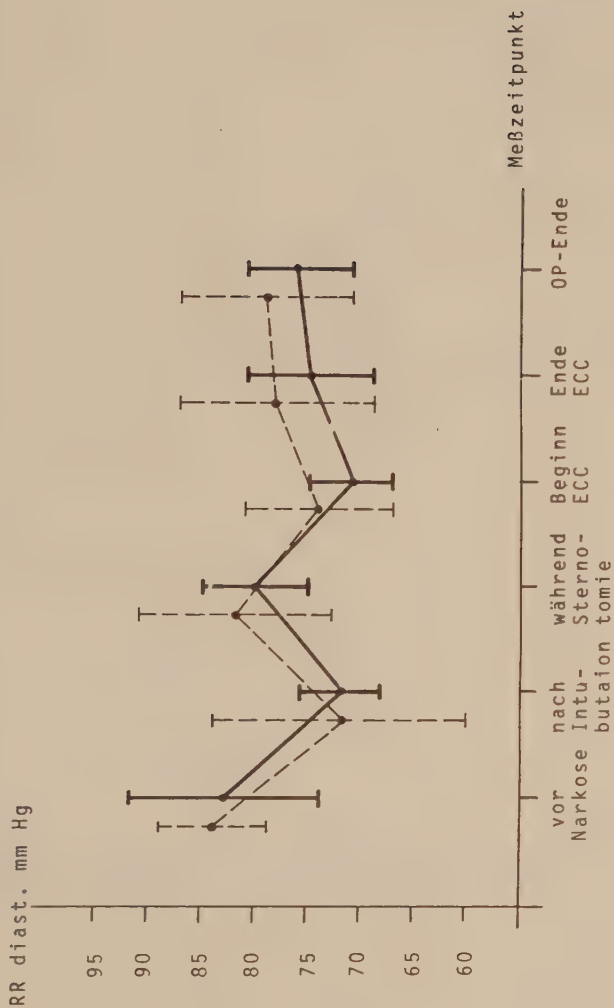


Abbildung 5 zu Tabelle 3 und 4

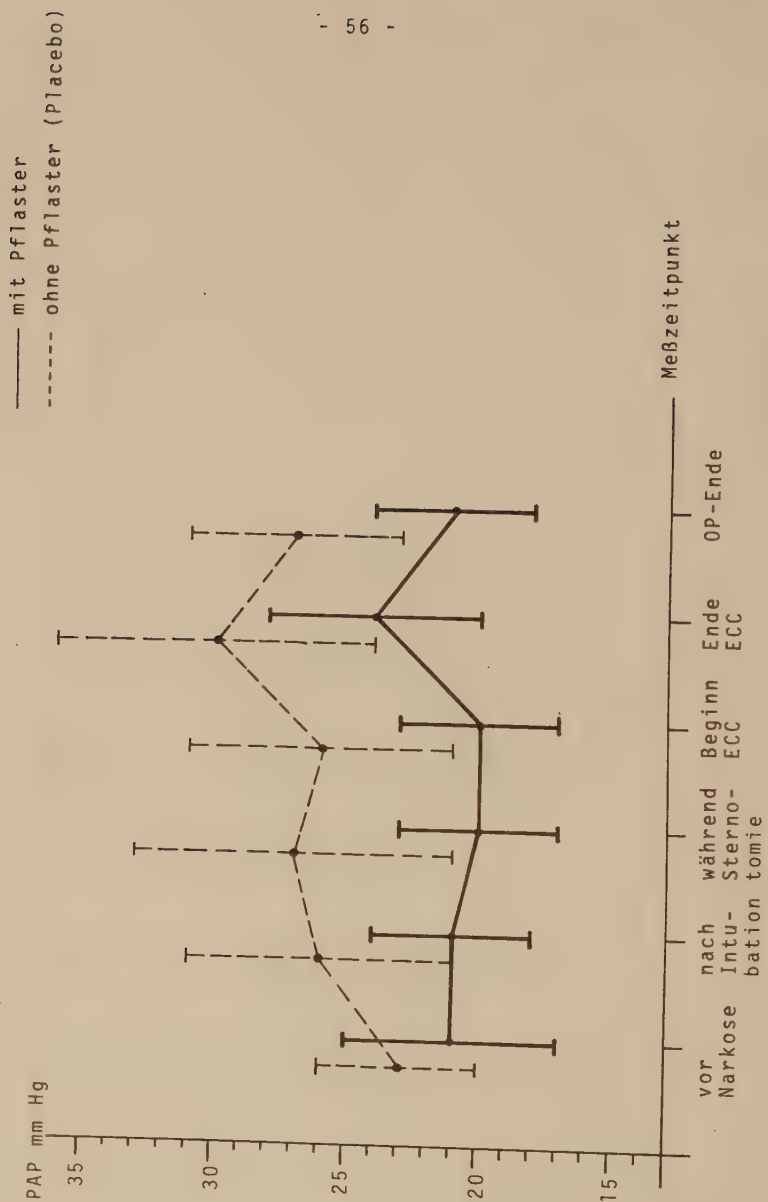


Abbildung 6 zu Tabelle 3 und 4

— mit Pflaster
 - - - - - ohne Pflaster (Placebo)

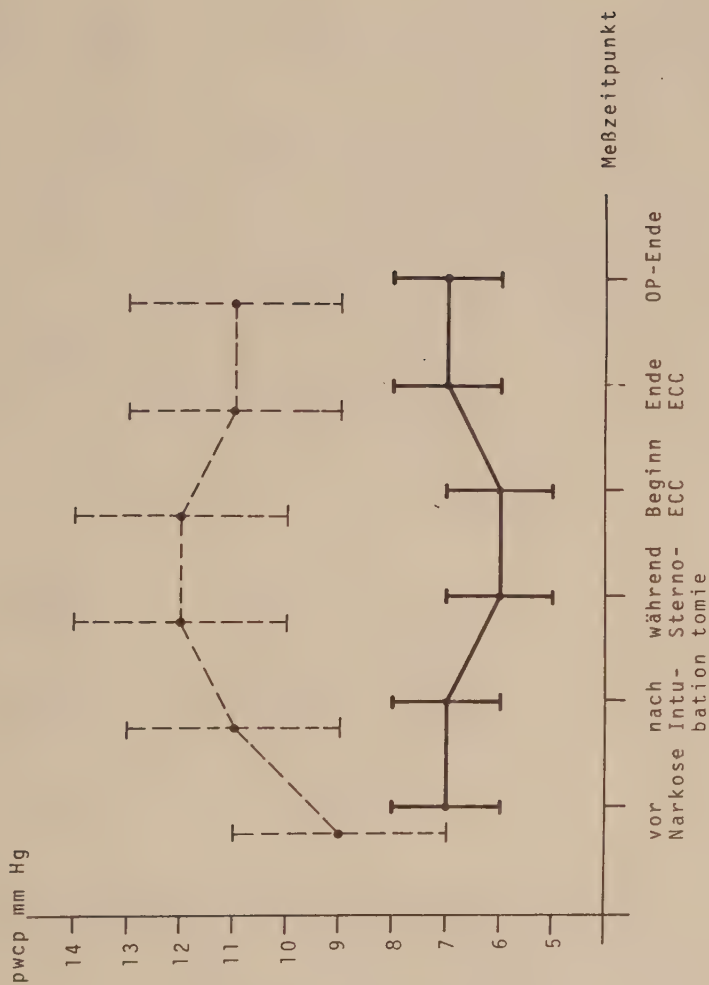
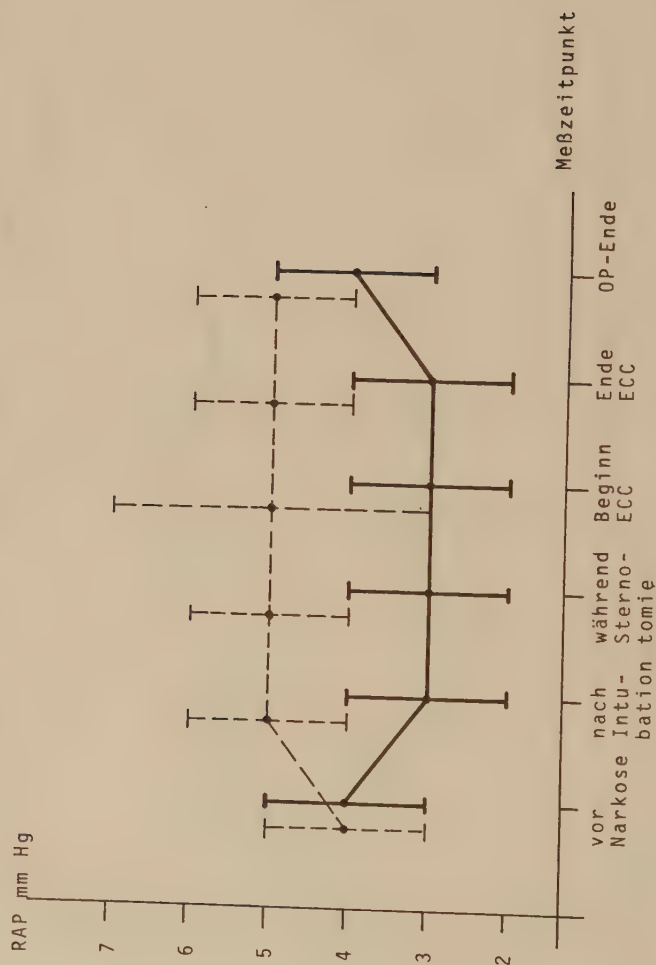


Abbildung 7 zu Tabelle 3 und 4

— mit Pflaster
 - - - - ohne Pflaster (Placebo)



8. Diskussion

8.1. Die Aussage der Werte

8.1.1. Nicht signifikante veränderte Werte: Veränderung durch Narkose

Agrund der vorliegenden Ergebnisse läßt sich also feststellen, daß bei unserer Untersuchung die Herzfrequenz, der systolische und diastolische Blutdruck und das HZV nicht durch das Pflaster (Abb. 1, 2, 3, 4) beeinflußt wurden. Dagegen stellte Jansen in seiner Studie über den Vergleich Nitroglycerin - Atenol fest, daß Nitroglycerin die Herzfrequenz um 18 % steigert, den arteriellen Mitteldruck und das HZV senkt. (31, 1314 und 71, 144) Bei uns ergaben diese Werte nämlich keine signifikanten Unterschiede zur Placebogruppe. Es muß angenommen werden, daß diese Werte durch das Narkosemittel beeinflußt wurden: Tabelle 5 zeigt dafür keine Signifikanz.

8.1.1.1. Narkosemittel und -verfahren

Das Narkoseschema für alle 22 Patienten war folgendermaßen aufgebaut: Etomidate zum Einschlafen, als Muskelrelaxans das Pancuronium, als Narkoseverfahren wurde die "balanced anesthesia" gewählt und schließlich erhielten alle 22 Patienten 50 % : 50 % N_2O : O_2 .

a. Etomidate, ein Nichtbarbiturat zum Einschlafen, welches sich dem Herzen gegenüber relativ neutral verhält. "... sie bestanden aus mäßigen, aber dosisabhängigen Senkungen des HZV, des arteriellen Blutdrucks ... Herztätigkeit, Myokardblutflußverteilung und der myokardiale Metabolismus von Lactat, Glucose und freien Fettsäuren blieben jedoch unverändert." (55, 598)

b. Als Narkoseverfahren selbst wurde die sog. balanced anesthesia gewählt, die aus einer Neuroleptanalgesie plus geringen Mengen Inhalationsnarkotika besteht, z.B. Enflurane oder Isoflurane (in unserer Untersuchung), die sich bei dieser Art von Operationen besonders bewährt haben: "Since 1976 fentanyl together with enflurane and nitrous-oxide is considered the technique of choice to anesthetize all our routine open-heart cases," so das Urteil von Hartung et al. (27, 142).

- Die Neuroleptanalgesie selbst besteht aus Fentanyl und Droperidol, die beide günstige Eigenschaften für Herzpatienten besitzen.

. "Fentanyl caused no significant cardiovascular depression. ... The lack of cardiovascular depression produced by fentanyl and the ability of fentanyl to reduce hormonal and metabolic responses to surgery make it a satisfactory technique for cardiac anesthesia." (65, 308)

. "... droperidol whose pharmacokinetic properties are more advantageous" (16, 117).

- Enflurane wird dieser balanced anesthesia hinzugegeben, weniger jedoch das Halothane, das sich als nicht so sehr günstig erwiesen hat. Es müssen zwar höhere Dosen Enflurane verwendet werden, "But even then enflurane has a 15 - 20 % lesser depressive effect of the myocardium than halothane." (27, 146)

"Summarizing the advantages of enflurane compared to Halothane following points have to be stressed:

1. Effects on the cardiovascular system:

a) a lesser negative inotropic action on the myocardium;

b) a lesser tendency for ventricular arrhythmia."

(27, 150)

Eine weitere vorteilhafte Wirkung der Inhalationsnarkotika trifft besonders für das Enflurane zu: "A reduction in the afterload of the heart entailing a reduction in myocardial oxygen consumption." (27, 145) Dazu kommt noch die Wirkung auf das venöse System, wie Hartung feststellt: "Therefore it was concluded that enflurane besides reducing afterload primarily increases the capacity of venous vessel." (27, 147)

Wegen der ausgeprägten negativ inotropen Wirkung wird Halothan weniger gerne verwendet. "Tiefere Halothanzufuhr führte zu dosisabhängiger Herabsetzung der regionalen und globalen myokardialen Leistung vor der kritischen Einengung. Nach der Konstriktion waren ischämische Veränderungen des Kontraktionsmusters des Myokardanteils zu bemerken, dessen Blutzufuhr gedrosselt war. Wenn die Ischämie auf ein kleines Gebiet des Herzens begrenzt war (LAD-Stenose), gab es keine signifikante Störung der globalen Leistung des linken Ventrikels. Jedoch führte eine ausgedehnte Ischämie (LC-Stenose) zu irreversiblen Herzversagen bei vier der fünf untersuchten Tiere." (21, 979 f)

Diese globale myokardiale Leistungseinengung wird von Lynch et al. so erklärt: "The negative inotropic effect of halothane may be due in part to decreased Calcium-Influx through the slow channel. The negative inotropic effect of 0,5 per cent halothane, in which the slow AP is unaffected, suggests that additional mechanisms, not involving the slow channel, also participate in the negative inotropic action of halothane." (44, 360).

Im übrigen sensibilisiert Halothan den Herzmuskel für die Wirkung von Adrenalin!

Zu dieser balanced anesthesia erhielten die Patienten N_2O : O_2 im Verhältnis 50 % : 50 %. Nach den Untersuchungen von Lilleaasen, Semb et al. besitzt N_2O folgende Wirkung gegenüber dem Herzen:

"Decreases in cardiac output and arterial pressure have been reported with the use of morphine and N_2O ... A different influence on the left and right ventricles with the combination of morphine and nitrous oxide during coronary artery surgery has also been suggested." (43, 533) "A minor decrease in heart rate was seen in all patients, and this was statistically significant. Heart rate did not, however, rise to control values when N_2O was discontinued. Significant reductions in systolic and mean arterial pressures of 17 % and 15 %, respectively occurred after the administration of nitrous oxide." (43, 534) "The results of the present study point to an effect of nitrous oxide on the peripheral, pulmonary and coronary circulations. In addition, it may have a direct influence on the left myocardium." (43, 543) "Nitrous oxide was, however, found to depress myocardial function in patients with occluded coronary arteries and impaired left ventricular function in a study by Eisele et al. 1976". (43, 536)

Die myokardiale Depression stellt aber nach den Untersuchungen von Lilleaasen et al. keine Gefahr für den Patienten dar; denn sie stellen abschließend fest: "In conclusion, the present study has shown that administration of 50 % nitrous oxide combined with relatively small doses of morphine, with the additional use of diazepam and pancuronium, produced minor haemodynamic changes during coronary artery surgery. These changes may be beneficial to the myocardium." (43, 536)

Obwohl wir bei unserer Narkose kein Diazepam verwendeten (nur zur Prämedikation wurde Flunitrazepam verabreicht), sind die o.g. Ergebnisse auch für uns zutreffend.

- c. Zur Muskelrelaxation erhielten die Patienten das langwirksame Pancuronium; nicht zuletzt auch deshalb, weil die Patienten alle nachbeatmet wurden, um dem frischoperierten Herzen den Streß des Aufwachens zu ersparen.

8.1.1.2. Prämedikation

Abschließend sei noch darauf hingewiesen, daß alle 22 Patienten am Abend vor der Operation 2 mg Flunitrazepam oral und am Operationstag, 1 Stunde vor Einleitungsgebin, 2 mg Flunitrazepam i.m. verabreicht erhielten, um damit die Angst und die Erregung vom Patienten fernzuhalten. Nicht unerwähnt soll bleiben, daß durch eine gute Prämedikation sogar Narkosemittel eingespart werden können.

Die Konsequenz der Narkoseführung besteht ganz allgemein darin, jeden myocardialen O_2 -Mehrverbrauch während Narkose und Operation "strikt zu verhindern, bzw. den myokardialen O_2 -Verbrauch zu senken. Die Hauptdeterminanten für den O_2 -Verbrauch sind:

- die Wandspannung
- die Herzfrequenz
- die Kontraktionskraft des Herzens.

Denn diese Patienten, die an einer koronaren Herzkrankheit leiden und sich einer coronaren Bypass-Operation unterziehen müssen, sind bei einer intraoperativen Mortalität von 4,2 % (die Angaben reichen von 1,5 - 7 %) besonders gefährdet, weil

- a) häufig die geforderten 6 Monate zwischen Infarkt und OP nicht eingehalten werden können,
- b) ein Hypertonus besteht,
- c) die Patienten an einer Koronarsklerose erkrankt sind.

Die Angaben der Mortalität von 4,2 % entstammt einer Studie von Chaitman et al. (76, 953).

ad a)

Diese Frist von 6 Monaten sollte unbedingt zur Vermeidung eines Reinfarktes eingehalten werden. "A patient who has had recent myocardial infarction is at risk if he needs general anaesthesia. About onethird of patients operated within three months of an infarct develop a reinfarction in the first postoperative week, and at least half of them die. The incidence of reinfarction falls to around 5 % once six months or more have elapsed. The risks are increased when surgery is prolonged and by operation within the thorax or upper abdomen but are independent of the nature of anaesthetic." (51, 341)

ad b)

Patienten mit Hypertension und KHK sind im perioperativen Bereich besonders gefährdet. Deshalb bedürfen sie einer intensiven Betreuung, was bedeutet, daß hypertensive Krisen vermieden werden müssen. Dazu gehört die Aufrechterhaltung einer benötigten Dauertherapie. Außerdem muß die Narkoseführung so gestaltet werden, daß eine vermehrte Katechaminausschüttung vermieden wird. Auftretende Hypertonien sind sofort und konsequent zu behandeln. (1, 263)

Während der OP muß eine hypertone Krise vermieden werden, weil durch sie die Wandspannung im Ventrikel steigt und der O_2 -Bedarf erhöht wird. Während einer Hochdruckphase werden die subendocardial gelegenen Gefäße besonders stark komprimiert. Sind epicardial gelegene Koronargefäße bereits stenosiert und werden subendocardial gelegene vielfach für eine ausreichende Kollateralisierung sorgende Gefäßbereiche dann noch komprimiert, so ist myokardiale Durchblutung und die O_2 -Versorgung nicht mehr gewährleistet. Somit besteht bei diesem Patienten die Imbalanz zwischen myokardialen O_2 -Bedarf und O_2 -Angebot. Jede Beeinflussung von HR, myokardialer Wandspannung (preload and afterload) und Kontraktionskraft im Sinne einer Reduktion senkt den myokardialen Energiebedarf. Mit Hilfe dieser relativ leicht erfaßbaren hämodynamischen Meßgrößen läßt sich nämlich eine perioperative Krise erkennen und ggf. behandeln. (28, 46/740). Eine solche hypertensive Krise intra- und postoperativ zeigt sich in Form von Rhythmus-

störungen (häodynamisch wirksam), myocardialer Ischämie bis hin zum Infarkt und Myocard-Insuffizienz, die akut auftritt. (28, 46/740).

Jedoch wichtig ist es zu beachten, daß ebenso Hypotonien vermieden werden müssen. "Hypotension must also be avoided since coronary perfusion depend on the difference between the aortic and ventricular diastolic pressures." (51, 341).

Die Probleme also, die Patienten mit kardiovaskulären Nebenerkrankungen bieten, sind für Anästhesisten und Operateure eine Herausforderung. Es ist zu hoffen, daß dieser Herausforderung zukünftig besser begegnet werden kann. (1, 263)

Wegen dieses intra- und perioperativen Risikos ist für diese Patientengruppe ein optimales Monitoring unerlässlich. "Ein sorgfältiges häodynamisches Monitoring, das je nach Zustand des Patienten, Schweregrad und Dauer der Operation die direkte arterielle Druckmessung, einen zentralvenösen Katheter vor allem zur Bestimmung der arteriovenösen O_2 -Differenz, sowie u.U. die Messung des pulmonal-kapillären Verschußdruckes über einen pulmonalen Einschwemmkatheter beeinhaltan kann." (1, 263)

Daher nahmen wir bei unseren Patienten folgendes Monitoring vor:

Es wurden überwacht:

- der pulmonale Wedge-Druck und das HZV
- der pulmonalarterielle Druck (Mitteldruck)
- der rechtsatriale Druck
- der systolische und diastolische RR (blutig)
- das EKG mit Frequenzkontrolle
- die Körpertemperatur rectal

Die Ausweitung des Monitoring auf die perioperative Phase ist unbedingt anzuraten: "Monitoring should extend throughout the early postoperative period if maximum benefit is to be achieved. The peak incidence of reinfarction is on the third postoperative day, when myocardial viability is threatened by hypoxaemia, hypercoagulability, dehydration, increased metabolic demand, and the biochemical sequelae of acute starvation." (51, 341)

Diese intraoperativen Risiken, an denen 4,2 % der Patienten versterben, bestehen vor allem in 1. zu geringem HZV

2. intraoperativen Infarkten

3. Arrhythmien

4. neurologischen Komplikationen.

(76, 954)

8.1.2. Die signifikanten, nicht durch die Narkosemittel beeinflussten Werte

Wie oben ausführlich dargelegt, bestand für HZV, syst. und diast. RR und für die HR kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen I und II. Die hochsignifikanten Unterschiede betreffen, wie Tabelle 5 und Abbildungen 6 und 7 zeigen, den pwcp und den RAP. Einen signifikanten Unterschied zeigte (Abbildung 5 und Tabelle 5) der pulmonale Mitteldruck. Die intraoperative Erhöhung genau dieser Drücke ist aber für die Belastung des Myocards, die bis zum Tod führen kann, verantwortlich! Eine Verminderung dieser Drücke bedeutet also zugleich eine Verminderung des OP-Risikos. Man kann also feststellen, daß durch die Prämedikation mit Nitropflaster ein wesentlicher Beitrag zu der von allen Autoren geforderten Verbesserung der Narkose- und Operationsverträglichkeit geleistet wird.

Damit also dürfte der Beweis erbracht sein, daß das Nitropflaster durch seine kontinuierliche Abgabe von NTG eine echte Prophylaxe gegen Angina-pectoris-Anfälle bedeutet.

Das Pflaster kommt somit den üblichen NTG-Applikationen gleich, z.B. oral, i.v.-Infusion, buccal, Salbe oder sublingual. Wie Conti bestätigt: "Topical nitrate preparations can be used in the same manner as the oral long acting nitrates. The ointment form of the drug probably has a physiologic effect lasting 3 to 4 h. Some of the newer transdermal preparations may last 24 h or more (as determined by plasma levels of nitrates)." (12, 5)

Jedoch wurde das Ergebnis unserer Untersuchungen nicht bestätigt: Klütsch et al. bestreiten die therapeutische Wirksamkeit der Darreichungsform als Pflaster: "Die in letzter Zeit von der Industrie stark propagierte transdermale Anwendungsform erreicht nach Untersuchungen von Tauchert und Mitarbeitern erst nach Applikation von 4 Pflastern tgl. eine deutliche nitratspezifische Wirkung auf Hämodynamik und Belastbarkeit, bei Applikation von nur 2 Pflastern pro Tag wird lediglich eine 20 mg ISDN äquipotente Dosis erreicht. Aber auch hier sind die Auffassungen noch unterschiedlich. So stellte Crean (1983) nach 5 mg enthaltenden Pflastern im EKG keine Änderung der ST-Senkung, Maseri am Hammer-Smith-Hospital in London auch nach Erhöhung der Dosis ebenfalls keine Besserung der pathologischen ST-Senkungen fest, während Böllgen sowie Georgopoulos und Mitarbeiter wiederum über günstige Effekte sowohl auf Häufigkeit der Angina-pectoris-Anfälle als auch über eine Besserung der EKG-Veränderungen berichteten." (35, 13) Es ist allerdings dabei zu bedenken, ob das negative Resultat nicht auf die Art des verwendeten Pflaster zurückzuführen ist. Morwin et al. konnten unsere Ergebnisse aus ihrer Sicht bestätigen. "A placebo-controlled double-blind crossover study has shown a reduction in anginal attacks and in the magnitude of exercise-induced ST segment depression." (13, 541)

Wie aus unseren Ergebnissen zu ersehen ist, stellt das Pflaster aber auch einen guten Schutz gegen die intraoperativen Infarkte überhaupt und besonders während ACB-OP (besonders gefährdete Patienten!) dar.

Diesen Infarkt erleiden während Bypass-Operationen 1,5 - 7,0 % (Quelle: PD Dr. N. Franke). "... 7,8 % diagnosis of perioperative myocardial infarction was made ..." (9, 759).

Der Grund für diese intraoperativen Infarkte ist nicht genau bekannt.

"The causes of perioperative myocardial infarction have not been clearly defined. Estimates of the importance of the direct surgical approach to a coronary artery in the genesis of an infarct in the territory of that artery vary considerably from one author to another. It has been our impression that most perioperative myocardial infarctions can be related to a iatrogenic diminuation of perfusion of the infarcted segment." (9, 758) "Transient decreases in myocardial perfusion or increases in myocardial oxygen demand secondary to surgical or anesthetic stress conceivably could result in myocardial infarction, but, other than interference with collateral filling patterns, sustained diminished perfusion of myocardium can be produced at the time of operation only by one of two mechanisms: 1. iatrogenic stenosis or occlusion of a coronary artery distal to a graft or 2. the combination of proximal arterial obstruction and impairment of the graft to that artery. If perioperative myocardial infarction is related to surgical trauma, then these should be frequent findings." (9, 761)

Unabhängig von der Tatsache, daß die Gründe für die häufigen intra- und perioperativen Infarkte noch unklar oder umstritten sind, steht fest, daß NTG eine gute Therapie während allen Operationen mit cardiopulmonalem Bypass darstellt.

Durch die signifikante, bzw. hochsignifikante Drucksenkung des PAP bzw. des pwcp und des RAP kommt es zu einer deutlichen Senkung des LVEP - wichtigste Komponente - und damit zu einer Verminderung des myocardialen O_2 -Bedarfs (extravasale Komponente) und dadurch ebenso zu einer besseren Durchblutung der subendocardialen Schichten während Operation und Narkose.

Die Senkung des LVEP geschieht über Verminderung des Preloads (wichtigere Wirkung) und einer Verminderung des afterloads.

Zum besseren Verständnis dieser Ergebnisse sei noch einmal kurz auf grundlegende Dinge über die Physiologie und die Pathophysiologie der Herzkranzgefäße, über Pathophysiologie des AP-Anfalls, über Myocardischämie und die Therapie der coronaren Insuffizienz mit Nitro eingegangen, vor allem aber sei die Wirkung von Nitro am ischämischen Herzen besprochen. Ebenso werden praktische Konsequenzen erwähnt wie Probleme der Toleranzentwicklung, weitere Applikationsmöglichkeiten von Nitro, ungewollte Wirkungen von NTG und weitere Indikationen.

8.2. Physiologie und Pathophysiologie der Herzkranzgefäße

Der folgende Abschnitt über Physiologie, Störungen der Herzdurchblutung und Pathophysiologie des AP-Anfalls ist in seiner Darstellung eng angelehnt an Forth (Herausgeber): "Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie".

Das Herz als ständig arbeitender Hohlmuskel bedarf zur Deckung seines Energiebedarfs einer intensiven Versorgung. Unter physiologischer Bedingung ist fast ausschließlich der aerobe Stoffwechsel für den Energiebedarf ausschlaggebend, daher weist das Herz eine hohe Mitochondrien-Dichte und eine geringe Glykogenspeicherung auf. Die Versorgungsstörungen betreffen daher in erster Linie den O_2 -Transport, welcher, wenn die Anpassungsfähigkeit der Durchblutung an den O_2 -Bedarf vermindert ist, schließlich unzureichend werden kann.

Die hohe O_2 -Extraktion ($AVDO_2$ /arterielle O_2 -Konzentration) zeigt den hohen O_2 -Bedarf des Herzens an. Eine Steigerung des O_2 -Verbrauchs kann deshalb kaum noch durch eine erhöhte Extraktion, sondern nur noch durch eine entsprechende Erhöhung der Herzdurchblutung abgedeckt werden.

Der Koronardurchfluß während einer Herzaktion ist proportional dem Blutdruck an der Abgangsstelle der Koronararterien, dem transkardialen Druckgradienten zwischen Abgang der Koronarien an den Aortenklappen und der Einmündung ihres venösen Ausflusses in den sinus coronarius. Umgekehrt proportional ist der Koronardurchfluß zum hämodynamischen Widerstand in der Koronarstrombahn (Koronarwiderstand). Dieser koronare Widerstand hängt vom Tonus des Gefäßes bzw. von dessen Querschnitt (= vasale Komponente) ab. Der Widerstand nimmt mit der 4. Potenz zum Gefäßradius ab. Ebenso hängt der Widerstand von der Blutviskosität ab und vom Druck der Ventrikelwand. Der Druck in der Ventrikelwand stellt die extravasale Komponente dar. Der koronare Perfusionsdruck wird kurzfristig überschritten (Stromumkehr resultiert daraus), wenn sich der Ventrikel in der isometrischen Anspannungsphase bis zum Beginn der Austreibungsphase befindet. In dieser Anspannungsphase, in der der Wanddruck am Beginn der Austreibungsphase ein Maximum erreicht, ist auch der Koronarwiderstand am höchsten. Dadurch bleibt der koronare Einstrom nun bis zum Klappenschluß weitgehend gedrosselt (= koronarwirksame Systolenzeit) und steigt erst wieder zur Diastole hin sprunghaft an. In der Diastole nun werden ca. 80 % des Stromvolumens befördert. Der rechte Ventrikel hat nur eine geringe Spannungsentwicklung, deshalb ist dort die Auswirkung der Systole auf den Koronarfluß entschieden geringer. Der intramyokardiale Druck nimmt schon am gesunden Herzen vom Epikard zum Endokard hin zu, damit ist die phasische Durchblutungsabnahme während der Systole in den endokardnahen Schichten stärker ausgeprägt. Die extravasale Komponente steigt durch ein Ansteigen des enddiastolischen Ventrikeldruckes wie bei Herzinsuffizienz und daraus resultiert damit ein Anstieg des Koronarwiderstandes. Diese Steigerung des Ventrikeldruckes allerdings bezieht sich auf die diastolische Einstromphase, und nachdem der intramyokardiale Druck in den Innenschichten immer am höchsten ist, sind auch diese Schichten (endokardnahe Durchblutung) am meisten betroffen.

Normalerweise nun wird die geringere Durchblutung der endokardnahen Schichten in der Systole durch eine stärkere Vasodilatation in der Diastole ausgeglichen, so daß in der Erschlaffungsphase subendokardial eine größere Durchblutung als im subepikardialen Bereich auftritt. Diese Tatsache beweist eine Autoregulation der endokardnahen Koronargefäße und damit einen weiteren wichtigen Regulationsfaktor des Koronarwiderstandes. Der Koronardurchfluß am gesunden Herzen wird also außerordentlich empfindlich durch Änderungen des arteriellen O_2 -Gehaltes bzw. O_2 -Druckes beeinflusst. Schon eine Abnahme der arteriellen O_2 -Sättigung um 5 % bewirkt eine deutliche Zunahme der Koronardurchblutung. Zu diesen vasomotorischen Effekten korrelieren streng der kapillarvenöse O_2 -Gehalt, nicht hingegen die arterielle O_2 -Konzentration.

3.3. Störungen der Herzdurchblutung

Bei Störungen der Herzdurchblutung (= Koronarinsuffizienz) verliert das Herz in der Regel fortschreitend die Anpassungsfähigkeit der Koronardurchblutung an den O_2 -Bedarf, mit anderen Worten es entsteht ein Mißverhältnis zwischen O_2 -Bedarf und O_2 -Angebot des Herzens. Die Anpassungsfähigkeit der endokardnahen Gefäße ist vom kapillarvenösen O_2 -Gehalt abhängig.

Als Hauptursache einer derartigen Störung wurden degenerative Veränderungen der Intima und der Media, der Koronarien (stenosierende und obliterierende Koronarsklerose) erkannt. Diese Änderungen von Intima und Media nun führen zu pathologisch-anatomischen Veränderungen des Myocards. Ischämische Veränderungen mit diffuser interstitieller Fibrose und disseminierten Nekrosen und Schwielen resultieren daraus. Daher treten infolge dieser pathologischen Veränderungen der Koronarien bei Belastung des Herzens Ischämien auf, deren klinisches Korrelat sich in der Manifestation eines AP-Anfalls und ebenso in Herzrhythmusstörungen darstellt. Am Ende der Entwicklung solcher degenerativer Gefäßprozesse steht der akute Verschuß, vor allem der größeren Koronarien (= Infarkt und absolute Koronarinsuffizienz).

Bei einer zunehmenden Myokardfibrose tritt dann eine Herzinsuffizienz auf. Als Ursachen solch einer Koronarsklerose dürften gelten:

Lipidstoffwechselstörungen mit erhöhter VLDL-Fraktion,
Diabetes mellitus
Hochdruck
Nikotinabusus
höheres Lebensalter.

Aufgrund dieser Koronarsklerose kommt es nun zur akuten Hypoxie des Herzmuskels, die sich klinisch als AP-Anfall äußert.

8.4. Pathophysiologie des Angina-pectoris-Anfalls

Zur Pathophysiologie des AP-Anfalls sei gesagt, daß es auf der Basis einer verminderten Koronarreserve (Koronarien, die sklerotisch sind können nicht dilatieren, O_2 -Mangel stört die Autoregulation in den subendokardialen Schichten!) oder auf der Basis einer verminderten arteriellen O_2 -Konzentration (mit der Folge einer Erniedrigung der kapillarvenösen O_2 -Konzentration) zur Myocardhypoxie und zur Auslösung eines anfallsartigen Geschehens (= AP-Anfall) kommt. Zur Verminderung der arteriellen O_2 -Konzentration können führen

1. Hochgradige Anämie
2. Allgemeine Hypoxie.

Ebenso kann es zur Myocardhypoxie kommen, wenn der O_2 -Verbrauch des Herzens gesteigert wird, wie z.B. bei physischer Anstrengung, emotionellem Streß und bei Änderung der Blutverteilung nach dem Essen.

Bei solch einem AP-Anfall kommt es zu einer krisenhaften Symptomatik mit intensiven retrosternal ausstrahlenden Schmerzen und einem Anstieg der Pulsfrequenz und des Blutdruckes. Diese Symptomatik entwickelt sich sehr rasch und weist darauf hin, daß bei diesem pathophysiologischen Geschehen mehrere Vorgänge im Sinne einer positiven Rückkopplung zu einer zunehmenden Verschärfung der defizitären Stoffwechsel-Situation im Myokard führen. Beträchtliche Anteile des Myocards werden von der Hypoxie betroffen. Der Anfall ist nämlich in der Regel von einer Zunahme der O_2 -Extraktion (= Abfall des O_2 -Gehaltes im koronarvenösen Blut) sowie von einer Umkehr der arteriovenösen Differenz und der Erhöhung der Laktatkonzentration im Koronarblut (= Abgabe der Milchsäure aus dem Myocard) begleitet.

Im Gegensatz dazu das gesunde Herz: Hier bleibt die venöse O_2 -Konzentration bei Leistungssteigerung konstant, und es wird Milchsäure verstärkt aufgenommen und verbraucht.

Bei einem AP-Anfall kommt es zu einem starken Ansteigen des LVEP bis auf Werte von 30 - 35 mm Hg. Die abnehmende linksventrikuläre Compliance (= Dehnbarkeit) weist bereits auf ein pathologisch verändertes Verhalten des Myocards im linken Ventrikel hin. Gleichzeitig sinkt das Schlagvolumen ab. Es kommt zunehmend zur schlechteren Blutversorgung der endokardnahen Schichten. Davon wiederum ist die Folge eine starke Herabsetzung der Kontraktilität im endokardnahen Myocard. Es folgt dadurch nun die Aktivierung des sympathischen Nervensystems. Somit kommt es zu einer kompensatorischen Kontraktionssteigerung in den noch besser durchbluteten epikardnahen Schichten. Dieses wiederum führt zu einer Verstärkung der Wandspannung und damit zu einer weiteren Erhöhung der extravasalen Komponente, die zur Steigerung des Koronarwiderstandes führt. Beim AP-Anfall tritt mit zunehmender Vorbelastung durch einen erhöhten LVEP, ebenso wie mit zunehmender Nachbelastung durch einen sympathoton bedingten Anstieg des peripheren Gesamtwiderstandes ein immer stärker werdender und sich vor allem asymmetrisch auf die endokardnahen Schichten auswirkender extravasal bedingter Anstieg des Koronarwiderstandes in Erscheinung. Gleichzeitig nimmt die Frequenz und damit der O_2 -Verbrauch zu.

8.5. Therapie der Koronarinsuffizienz mit Nitroglycerin: Wirkung am ischämischen Herzen

Daher wird eine effektive Pharmako-Therapie nicht durch einen Angriff an der vasalen Komponente des Koronarwiderstandes, sondern weitgehend nur durch eine Normalisierung des extravasalen Widerstandes durch Senkung des enddiastolischen Druckes sowie durch Herabsetzung des O_2 -Verbrauches erreicht werden können.

Diese Anforderungen erfüllt, wie schon so oft untersucht, und auch von uns bestätigt werden konnte, das Nitroglycerin, auch in der Applikation als Pflaster.

8.5.1. Die zelluläre Wirkung

Durch die Therapie der Chronischen Koronarinsuffizienz mit NTG wird eine signifikante Senkung des LVEP erreicht, was ein niedrigerer Wedge-Druck anzeigt. Die LVEP-Senkung wird durch eine Dilatation der großen Gefäße erreicht.

8.5.1.1. Theorie der Prostacyclinfreisetzung

Das NTG wandert in die Gefäßwand und setzt nicht, wie früher angenommen wurde, Prostaglandine frei, sondern es kommt zu einer Erschlaffung der glatten Gefäßmuskulatur, vermutlich über den Mechanismus einer Calcium-Ionen-Freisetzung. Als Wirkungsmechanismus wurde früher eine Steigerung der Synthese und Freisetzung von Prostacyclin in der Gefäßwand diskutiert. (8, 125) "Prostacyclin PGI_2 , which is produced by vascular endothelial cells and believed by some to be the principal prostaglandin produced within the myocardium is known to be a potent vasodilator and inhibitor of platelet aggregation." (50, 225)

"... Freisetzung von Prostacyclin, einem potenten Vasodilatator aus den Endothelzellen." (20, 6).

Heute dagegen hat man erkannt, daß Prostacyclin an der peripheren Dilatation nicht beteiligt sein kann, weil es durch Acetylsalicylsäure nicht verhindert werden kann, daß NTG die peripheren Venen dilatiert. "In our study, ASA administered in doses high enough to inhibit PGI_2 syntheses, ... was not able to prevent ISDN-induced vasodilatation." (67, 45) "Our data do not support the hypothesis that coronary vasodilatation by nitrates is mediated by the prostaglandin system." (67, 45) "Thus reports that NTG stimulates the production of vasodilator and antiaggregatory prostacyclin by endothelial cells and by vascular fragments have received considerable attention. Since prostacyclin synthesis can be depressed by commonly used nonsteroidal anti-inflammatory agents like aspirin, it has even been advised that 'physicians should be cautious in giving the drug aspirin to patients receiving nitroglycerin for relief of myocardial ischemia or infarction in whom increase vasomotor tone is suspected'. ... The findings of our study do not support the idea that nitrates increase prostacyclin production ..." (57, 180).

Dagegen weiß man heute sicher, daß NTG über die extravasale Komponente wirkt und nicht so sehr oder nur gering über die intravasale Komponente. "Die Beobachtung, daß eine Pacemaker induzierte AP durch intracoronar verabreichtes NTG nicht verhindert werden kann, wohl aber durch intravenöse Applikation, unterstützt die Annahme, daß die Wirkung der Nitrate auf die peripheren Gefäße bei der AP für die antianginöse Wirkung ausschlaggebend ist. Die ausgeprägte venöse Dilatation unter NTG führt zu einer Abnahme des venösen Tonus und zu einer Umverteilung des zirkulierenden Blutvolumens mit Abnahme des Preload. Die dadurch bedingte Verminderung der myokardialen Wandspannung und Abnahme des enddiastolischen Druckes reduziert den Sauerstoffbedarf des Herzens und verbessert die subendokardiale Durchblutung." (8, 125)

Auch Abraham Yacobi et al. bestätigen diese Ansicht. "Nitroglycerin's ability to relieve angina has been attributed to the relaxation of vascular systems, predominantly the venous bed, and the reduction of myocardial oxygen demand due to reduced cardiac work. Nitroglycerin infused into coronary arteries does not cause a significant increase in total coronary blood flow and fails to alleviate angina pectoris. This indicates that the relief of angina pectoris is due to the peripheral venodilatatory mechanism. The reduction in myocardial oxygen demand can be attributed to a series of effects by nitroglycerin, such as dilatation of the venous bed, which results in a decreased venous blood return and myocardial preload; a shift of blood from the central to peripheral circulation and a reduction in the size of the heart; reduced left ventricular wall tension (via reduced pressure and radius); dilatation of the arterial bed, which diminishes the afterload; decreased cardiac output (which leads to a decrease in arterial pressure); and reduced peripheral resistance" (74, 259).

Folgendes Zitat aus "The Lancet" von 1984 bestätigt die periphere Wirksamkeit von NTG. "... Ganz und Marcus showed that direct intracoronary injection of glyceryltrinitrate gave only a transient increase in coronary blood-flow and was ineffective in alleviating angina induced by atrial pacing. ... By contrast, sublingual or intravenous administration gave immediate symptom relief, despite a reduction in total coronary blood-flow." (The Lancet, May 5, 1984, S. 998)

8.5.1.2. Theorie der Wirkung über die Sulfhydrylgruppen

Andere Theorien führen die Relaxation der glatten Gefäßmuskulatur auf eine Reaktion des NTG mit Sulfhydrylgruppen der glatten Gefäßmuskelzellen zurück. "According to this theory, organic nitrate reacts with sulfhydryl groups in the vascular smooth muscle. As a consequence of this interaction, relaxation ensues, the organic nitrate is reduced to the denitrated metabolite and a nitrite ion is released. An alternative hypothesis recently proposed by Ignarro and co-workers (1981) suggests that intact organic nitrate enters the vascular smooth muscle cell and is reduced to the denitrated metabolite, similarly releasing a nitrite ion. This nitrite ion is first converted to NO, which then reacts with a source of thiol in the cell and forms a reactive intermediate. The reactive intermediate enhances the formation of cyclic GMP and causes relaxation." (25, 339)

Außerdem verbessert NTG den intracoronaren Lactat-Spiegel, d.h. das Herz emittiert nicht mehr so viel in die Koronarien, sondern verbraucht diese. "Ferner verringerte sich auch unter AP die Emission von Lactat aus dem Myocard beträchtlich" unter NTG-Gabe. "Diese Verbesserung ergibt sich wahrscheinlich aus der primären Einwirkung des Medikaments auf das extracoronare Gefäßsystem." (78, 1480)

Die Lactatextraktion kann also somit als Indikator für die O_2 -Bilanz des Herzmuskels betrachtet werden.

8.5.1.3. Theorie über Stimulierung der Guanylatcyclase

Desweiteren hat man entdeckt, daß Nitro die Konzentration von 3'5 GMP (cGMP) in der glatten Herzmuskelzelle steigert. Es wird nämlich das Enzym Guanylatcyclase stimuliert, welches das cGMP aus dem GTP macht. "... relaxing effects increased the concentration of cyclic 3'5 GMP (cGMP) in smooth muscle cells ..." (38, 39).

Nitro stimuliert also die Guanylatcyclase-Aktivität in der glatten Gefäßmuskelzelle, und es wird durch Nitro der intrazelluläre Gehalt an cGMP vermittelt. Daher wird auch die Hypothese gestützt, daß ein Mangel an Cystein (= SH) für die Toleranzentstehung verantwortlich ist (37, 14).

Nach dieser Stimulation der Guanylatcyclase entsteht ein aktives Intermediärprodukt. "... experimentell läßt sich die Stimulation der Guanylatcyclase durch NTG und ISDN mittels Zusatz des Thiols Cystein erheblich steigern." (69, 162)

8.5.1.4. Theorie über die vermehrte Freisetzung von Calcium-Ionen

Wiederum andere Autoren sind der Ansicht, daß NTG über die vermehrte Freisetzung von Calcium-Ionen wirkt. "Darauf beruht die antianginöse Wirkung des NTG. Man fand, daß NTG den Kalzium Ionen Ausstrom aus der glatten Gefäßmuskelzelle steigert und hat dies mit der gefäßerweiternden und antianginösen Wirkung des NTG in Zusammenhang gebracht. Aufgrund dieser Untersuchung konnte man erwarten, daß nach intrakoronarieller NTG-Applikation die Kalzium-Ionen-Konzentration im koronarvenösen Blut zunimmt, die Gefäße weiter werden und die Kontraktibilität abfällt. Es ist nicht sicher aus welchen Kompartimenten das Kalzium nun vermehrt freigesetzt wird. Es liegt aber nahe anzunehmen, daß das ionisierte Kalzium aus vasalen Kompartimenten und von den Kardiozyten stammt. Nach intrakoronarieller NTG-Injektion zeigen die Koronargefäße eine rasche Dilatation, die auch angiographisch nachweisbar ist. Man kann sich danach vorstellen, daß das NTG aus der

Glykokalix des Sarkolems der glatten Gefäßmuskelzellen und der Cardiozyten Kalzium freisetzt. Wahrscheinlicher ist jedoch, daß der Kalziumausstrom aus intrazellulären Speichern gesteigert wird. Diese Verminderung des intrazellulären Kalziums dürfte dazu führen, daß der Gefäßmuskeltonus und die Kontraktilität abnehmen. Auf diese Weise können die Gefäßdilatation, die negativ inotrope Wirkung und der Anstieg der Calcium-Ionen-Konzentration im coronarvenösen Blut erklärt werden. Nitro setzt Calcium aus glatter Gefäßmuskulatur und aus den Myozyten frei." (15, 1412 f)

"Die nitratinduzierte periphere Vasodilatation kann durch einfache klinische Befunde, wie Abfall des syst. RR, Anstieg der Pulsfrequenz ... erfaßt werden." (62, 1927)

Über die Inotropie des NTG am Herzen ist jedoch Alan anderer Meinung: "Nitroglycerin does not directly influence myocardial contractility by improving oxygen delivery to ischemic myocardium." (2, 930)

Wiederum anderer Meinung ist Townsend et al. "... myocardial contractibility was unaffected by NTG." (71, 144)

8.5.2. Die hämodynamische Wirkung

Aus diesen oben dargestellten zellulären Wirkungen des NTG läßt sich nun die hämodynamische Wirkung, die sich daraus ergibt, ableiten.

Durch die Wirkung des NTG auf die glatten Gefäßmuskelzellen, vorwiegend auf den venösen Schenkel, ergibt sich nun eine drastische Reduzierung des RAP des pulmonalen Gefäßwiderstandes und daraus folgend eine Senkung des LVEP. Durch die periphere venöse Dilatation "versackt" also gewissermaßen das Blut in der Peripherie: Abdomen und Extremitäten. Dadurch fließt zum rechten Herzen weniger Blut, woraus sich eine Senkung des rechtsatrialen Druckes ergibt, daher kann weniger Blut in die Lunge gelangen, deren Gefäße ebenso direkt durch Nitro beeinflußt werden, (= Senkung des PAP)

und letztlich gelangt durch diese Tatsache weniger Blut zum linken Herzen (LVEP sinkt). Diese Tatsache nun stellt die extravasale Komponente des Koronarwiderstandes dar. Die venöse Dilatation wird schon bei geringen Dosen von Nitro erreicht. "Eine maximale venöse Dilatation wird schon bei niedrigen Plasmakonzentrationen erreicht, während eine arterielle Dilatation dosisabhängig zunimmt und erst bei höheren Dosen klinisch bedeutsam wird." (8, 125)

"... the predominant dilating effect is on the venous system" (71, 145). "... a significantly higher dose being required to dilate arteries than veins" (79, 455). "In usual doses, the magnitude of systemic venous dilatation is greater than systemic arterial dilatation ..." (18, 1099).

"NTG wirkt auf Gefäße der Mikrozirkulation. Der hypotensive Effekt beruht auf einer dosisabhängigen Dilatation der arteriellen Widerstandsgefäße. NTG dilatiert alle Gefäßabschnitte." (24, 1018) "In humans, nitroglycerin is both an arteriolar and venous dilatator. Preload diminution of anginal effects predominates over the effect on afterload." (13, 538)

Wie oben schon erwähnt, läßt sich bei höherer Dosierung des NTG auch eine Nachlast-Senkung feststellen, weshalb das Schlagvolumen zunächst ansteigen kann, weil der erkrankte Ventrikel besser auswerfen kann, wobei anschließend durch den verminderten Rückfluß das Schlagvolumen wieder sinkt. "Da NTG auch den arteriellen Blutdruck senkt, kann das Herz sein Schlagvolumen mit weniger Mühe auswerfen." (20, 6) Die Kontraktilität jedoch wird durch das Nitroglycerin nicht direkt beeinflußt. (Vergleiche auch: 13, 538 und 29, 70)

Höhere Dosen von Nitroglycerin bewirken also eine arterielle Vasodilatation, die allerdings dosisabhängig ist, und damit eine Senkung des afterload bewirkt. Somit ist erwiesen, daß Nitro auf alle Gefäßabschnitte wirkt.

"Unter NTG werden Arteriolen um 21 %
Präkapillaren um 37 % und
Venolen um 30 % dilatiert."
(24, 1018)

Die Nachlastsenkung hat insofern eine große Bedeutung, daß dadurch der LVEP auch abfällt und damit die Wandspannung im linken Ventrikel abnimmt. Die erwünschten Folgen sind:

- a) Die Abnahme des O_2 -Verbrauchs,
- b) die Verbesserung des Coronarflusses, vor allem in den subendothelialen Gebieten, wo selbst beim Gesunden der Druck am größten ist.

"Alle Teilwirkungen zusammen reduzieren den myocardialen O_2 -Verbrauch um etwa 25 %." (20, 6)

Zusammenfassend sei also gesagt, daß die markohämodynamische Wirkung des NTG die maßgebliche Wirkung darstellt, wobei es zur Senkung der Fülldrücke und über den LVEP zur Stabilisierung des Coronarflusses während der Diastole kommt. Die Zunahme des Coronarflusses resultiert aus einer verminderten Wandspannung. Dadurch kommt es auch zur Blutumverteilung im ischämischen Herzmuskel, und zwar fließt von den subepikardialen Schichten mehr Blut zu den subendokardialen Schichten. Durch die verbesserte O_2 -Versorgung kommt es schließlich auch zur verbesserten Autoregulation der subendokardialen Gefäße.

8.5.3. Die cardiovasculäre Wirkung

Was den kardiovasculären Effekt des Nitro betrifft, wurden verschiedene Untersuchungen durchgeführt und teilweise sehr kontroverse Meinungen geäußert.

Ein sklerosiertes Gefäß kann durch Nitro nicht dilatiert werden, und Nitro führt auch nicht zum bloodsteal effect. Die Nitrate wirken also nicht über eine Dilatation der Koronargefäße (= mehr O_2 -Zufuhr), sondern wirken indirekt über eine Entlastung des linken Ventrikels (= Verminderung des koronaren Widerstandes über die extravasale Komponente). Dies führt zu einer Senkung des O_2 -Verbrauches.

"Der Einfluß von Nitro auf Koronargefäße ist bei der typischen, durch eine stenosierende Koronarsklerose bedingten AP von untergeordneter Bedeutung. Entscheidend ist hier das verbesserte Verhältnis von Sauerstoffbedarf und -angebot." (20, 6)

Man findet auch die genau entgegengesetzte Meinung, daß Nitro auch auf sklerosierte Gefäße einen direkt dilatierenden Einfluß hat, wenn auch ohne meßbare Zunahme der Gesamtdurchblutung. Als Beispiel für die kontroversen Aussagen mag folgendes Zitat gelten: "Unsere Resultate stimmen mit Untersuchungsergebnissen von Gorlin et al. überein, die nach Nitroglyceringabe eine Abnahme der Koronardurchblutung von 16 % und des Sauerstoffverbrauches von 17 % beobachteten. Demgegenüber fanden Cowan et al. 45 Sekunden (bzw. 90 Sekunden) nach Gabe von 0,8 mg Nitroglycerin eine Zunahme der Koronardurchblutung um 21 % (bzw. 11 %). Bernstein et al. konnten 3 bis 8 Minuten nach Einnahme von Nitroglycerin keinen Anstieg der Koronardurchblutung beobachten. 1,6 mg Nitroglycerin sublingual führten nach Untersuchungen von Behrenbeck und Tauchert zu einer Verminderung der Koronardurchblutung um 25 %, der myokardiale Sauerstoffverbrauch wurde sogar um 27 % reduziert. Opherk et al. beobachteten nach 5 mg ISDN eine Senkung der Koronardurchblutung von 14 %, verbunden mit einer gleichzeitigen Sauerstoffeinsparung von 16 %. Eine ausgeprägtere Abnahme der Koronardurchblutung fand demgegenüber Behrenbeck nach Gabe von 5 mg ISDN: Minderung des Koronarflusses um 20 % und des Sauerstoffverbrauchs um 27 % des Ausgangswertes." (31, 1314 f)

Insgesamt unterstützen die Untersuchungsergebnisse die These von der indirekten Wirkung des Nitroglycerins auf ischämische Herzen.

8.5.4. Die Wirkung des Nitro bei Myocardinfarkt

Nitro stabilisiert den Perfusionsfluß unter bestimmten Bedingungen, wobei es sogar in der Lage ist, die Infarktgröße (indirekt gemessen an CK-MB) zu reduzieren.

Nitro erhöht also den Blutfluß zum ischämischen Bezirk des Herzmuskels, aber über Kollateralen, deren Widerstand durch dieses Medikament absinkt. (80, 515)

Durch diese günstigen, vor allem hämodynamischen und kardiovaskulären Wirkungen des Nitro am ischämischen Herzen kommt es zu einer Umverteilung des Blutes aus den vom Druck her während der Systole besser versorgten subepikardialen Gefäßen und den subendokardial gelegenen hin bei einer deutlichen Reduzierung des coronaren Widerstandes. Dies kommt nicht zuletzt auch zustande wegen der besseren O_2 -Versorgung des Myocards, wodurch seinerseits die Autoregulation dieser Schichten verbessert ist.

"Flow may also be diverted from outer epicardial muscle toward the more ischemic subendocardium. ... In the well oxygenated heart, even when coronary disease is present, arteriola tone is maintained and autoregulation continues even when nitrates dilate the larger epicardial coronary conduit vessels. (The Lancet, May 5, 1984, S. 999) "Blood flow in the ischemic region increases, mainly in the subendocardial tissue ..." (64, 253). "... intramyocard redistribution of flow from non ischemic to ischemic areas ..." (57, 180). "Eine nicht unerhebliche Komponente der Nitratwirkung am ischämischen Myokard beruht auf einer direkten Koronardilatation mit Umverteilung der koronaren Perfusion zugunsten der unterversorgten Herzmuskelanteile." (39, 23).

Wie schon mehrmals oben erwähnt, wirkt also das NTG über zwei-
lei Wege dem Mißverhältnis von O_2 -Bedarf und O_2 -Angebot am ischä-
mischen Herzen entgegen. Es hat eine direkte Wirkung auf die
Koronarien im Sinne einer vasalen Komponente (weniger ausgeprägt
- sklerosierte Gefäße dilatieren nicht?) und die Wirkung auf den
koronaren Widerstand, welcher durch Nitro über eine Verminderung
der Wandspannung bewirkt wird. "The above effects combined to
decreased myocard oxygen consumption and diminish any effect of
coronary vasoconstriction on coronary blood flow." (12, 5)

Vergleiche zu diesem Problem auch: (13, 593); (57, 180); (12, 3);
(68, 225); (35, 10); (39, 23).

8.5.5. Akute und chronische Wirkung des NTG

Der Effekt von NTG läßt sich in einen akuten und chronischen ein-
teilen.

Der akute Effekt: Er beruht auf dem venösen Pooling und
einer positiven Umverteilung des Blutes zu
den ischämischen Bezirken durch Dilatation
der großen Gefäße und des collateralen
Blutflusses.

Der chronische Effekt: Dieser hingegen dürfte nur die Folge von
dem Einfluß auf die Koronararterien und
dem Blutfluß in den collateralen Gefäßen
sein, während die hämodynamische Wirkung
verringert ist.

"... the acute effect of IS-5-MN on hemodynamics, angina pectoris and ST depression is due to the venous pooling and positive distribution of blood to the ischemic zone by dilatation of the great coronary artery vessels and collateral blood flow. The chronic effect, with a discrepancy between diminished hemodynamic changes (development of tolerance) and the continuing positive effects on angina pectoris and ST-depression, is difficult to explain and may be due to the direct influence on coronary arteries and blood flow in collateral vessels." (64, 253 f)

Dabei ist festzustellen, daß Nitro im akuten Schmerzanfall verabreicht, praktisch immer eine Wirkung hat = Anfallskupierung. "Beim akuten AP-Anfall" (35, 10).

Wohingegen die chronische Wirkung der Nitrate zumeist auf einer teilweise (je nach Dosierung und Plasmakonzentration variierenden) Toleranzentwicklung gegenüber Nitro basiert. Eine Kreuztoleranz von ISDN bzw. ISMN gegenüber von NTG konnte ebenso festgestellt werden, ist jedoch nicht ausgeprägt, was dazu führt, daß Patienten, die mit ISDN oder ISMN langzeittherapiert werden, bei einem akuten Anfall zumindest eine Erleichterung durch sublinguale oder buccale NTG-Applikation verspüren. Doch muß dann die Dosis erhöht werden. Während früher eine Toleranzentwicklung nicht sicher erwiesen war, ist man heute doch der Überzeugung, daß Toleranz entsteht. "Eine früher befürchtete Toleranzentwicklung nach chronischer oraler Applikation tritt offensichtlich nicht auf. Im Angina-pectoris-Anfall gegebenes sublinguales Nitroglycerin behält seine akute Wirksamkeit." (81, 43)

8.6. Die Toleranzentwicklung

8.6.1. Definition

"Unter Toleranz wird eine abgeschwächte oder aufgehobene Wirkung eines Pharmakons bei wiederholter Verabreichung einer gleichen Dosis verstanden. Die Wirkungsabschwächung bzw. der Wirkungsverlust kann unter Umständen durch eine Dosissteigerung ausgeglichen werden und ist von einer generellen Nichtansprechbarkeit oder Refraktärität abzugrenzen. Der Begriff Toleranz impliziert nicht einen zugrundeliegenden Mechanismus, sondern beschreibt lediglich das Verhalten bestimmter Wirkmerkmale einer Substanz bei wiederholter Gabe. Als Mechanismen kommen, einzeln oder in Kombination, Veränderungen der Pharmakokinetik der Substanz, Veränderungen der Eigenschaften des Zielorgans oder das Wirksamwerden einer Gegenregulation in Frage. Von Tachyphylaxie wird gesprochen, wenn Toleranz sehr rasch, d.h. nach Verabreichung weniger Dosen auftritt." (61, 115)

Toleranz ist also ein allmähliches Nachlassen der Wirkung gegenüber einem Medikament, das chronisch zugeführt wird. Daher muß die Dosis laufend erhöht werden, wenn die gewünschte Wirkung erhalten werden soll. Wird das Medikament abgesetzt, so wird die Toleranz wieder verschwinden. Diese Toleranz kann entweder durch erhöhten Abbau (= Enzyminduktion) oder durch Verminderung der Rezeptoraffinität, durch verminderte Resorption oder durch Aufbau einer Gegenregulation ausgelöst werden.

8.6.2. Geschwindigkeit der Toleranzentwicklung: arterieller und venöser Schenkel

Speziell für Nitro ist zu sagen, daß eine Toleranzentwicklung sich zuerst auf den arteriellen Schenkel erstreckt und dann erst eine Toleranz auf den venösen Schenkel sich auswirkt, die jedoch auch relativ rasch auftritt: arterielle Hypotension und Nitratkopfschmerz verschwinden nach längerer Einnahme. "Nach einwöchiger Applikation blieb die Wirkung auf den systemischen venösen Rückfluß erhalten, während die Effekte auf HR und arteriellen Mitteldruck nicht mehr nachweisbar waren." (72, 191)

Daher spricht man bei Nitro auch von einer partiellen Toleranz, weil sie sich häufig nur auf das arterielle System bezieht, was klinisch jedoch eine geringere Bedeutung besitzt. "Most study groups accept that there is a partial tolerance to nitrates with regard to the arterial system, but exclude any reduction in the venous dilating or antianginal effect of nitrates." (68, 225)

Diese partielle Toleranz erstreckt sich auch noch auf die hämodynamische Wirkung des NTG, wobei die cardiovasculäre Wirkung erhalten bleibt: "... a partial hemodynamic tolerance may occur, which, however, has no clinical relevance and does not imply tolerance to the antianginal effectiveness." (33, 237)

"Es gibt eine Reihe von Befunden, die darauf hinweisen, daß bei Langzeitanwendung von organischen Nitraten Toleranz auftritt ... Mehrere Studien weisen auf eine Abschwächung der Nitratwirkung auf den arteriellen Blutdruck hin, wohingegen der Nitrategieffekt auf den linksventrikulären Füllungsdruck bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz nicht entscheidend verändert sein soll." (52, 137)

Bei dieser partiellen Toleranz ist das venöse pooling zwar rückläufig, die Wirksamkeit auf die Kranzgefäße scheint jedoch erhalten zu bleiben. "Unsere Untersuchungen ergeben nur bei rein statistischer Betrachtung der Werte Hinweise für eine Toleranz, nicht aber bei der klinischen Betrachtungsweise, da die Wirkung nicht aufgehoben wurde, sondern bei verminderten Ausgangswerten infolge Nitratrestwirkung nicht mehr statistisch zu sichern war." (5, 199)

Im Gegensatz dazu steht die komplette Toleranz, die sich auf alle Wirkungen eines Medikamentes bezieht.

Der beobachteten partiellen Toleranzentwicklung gegenüber dem Nitro kommt keine wesentliche klinische Bedeutung zu, da für den akuten Anfall, wenn auch bei einer Dosissteigerung, noch immer eine zuverlässige Anfallskoupierung möglich ist. So stellt Conti fest: "Nitrate tolerance and nitrate dependence does not seem to be an important clinical problem." (12, 3) Zum gleichen Ergebnis kommen auch Sponer et al. (82, 1510).

Eine erschwerte Anfallskoupierung mit sublingualem, buccalem oder intravenösem Nitro kann auch auf einer Kreuztoleranz, die die Langzeitnitrate ISDN und ISMN mit NTG eingehen, basieren. (52, 138) Vergleiche auch J. O. Parker (53, 48).

Zum gleichen Urteil gelangt auch Corwin: "Sublingual nitroglycerin given to patients receiving long-term therapy with long-acting nitrates appears to retain antianginal efficacy, despite the reports of attenuated hemodynamic responses." (13, 542)

8.6.3. Die Kreuztoleranz

Die Kreuztoleranz dürfte ebenso klinisch kaum wirksam werden, da man heute von ihr weiß und daher die Therapie der Langzeitbehandlung daraufhin ausrichten kann, wobei in der Langzeittherapie die Plasmakonzentration, die ja wiederum hauptsächlich von der Dosierung abhängig ist - aber auch von Metabolismus und der renalen Elimination - einen der wichtigsten zu beachtenden Faktoren darstellt. Zu vermeiden ist unbedingt das sog. Steady state. "These observations suggest that the principle of steady-state nitrate levels through oral or transdermal routes might be undesirable because of the development of nitrate tolerance. Thus, intermittent therapy might prove to be more effective in the management of angina pectoris." (53, 48)

Daher sind therapeutische Systeme, die Nitrate kontinuierlich freisetzen - darunter auch das Nitropflaster - eher mit einer Toleranzentwicklung und damit geringerer Wirksamkeit verbunden, als bei einer Therapie, die intermittierend stattfindet. Die Gefahr für die Toleranzentwicklung ist aber nicht allzu bedeutsam, da ihr durch Therapiepausen leicht begegnet werden kann und einige klinische Studien keine Toleranzentwicklung transdermaler Dauertherapie beobachtet haben.

"In some clinical studies no indications of tolerance have been observed when nitrates have been administered by means of transdermal devices which provide constant, but low, plasma concentrations." (82, 1513)

Die Untersuchungen von Blasini et al. beweisen, daß mit Hilfe einer Intervalltherapie eine effektive antianginöse Dauertherapie durchgeführt werden kann. "Ein Abfall der Plasmaspiegel in einen niedrigen, therapeutisch nicht mehr wirksamen Bereich scheint somit die Voraussetzung für die dauerhafte Ansprechbarkeit zu sein." (6, 170)

Deshalb empfiehlt es sich, den Plasmaspiegel unter den therapeutisch wirksamen Wert sinken zu lassen, was durch eine Verlängerung des Intervalls, z.B. auf 18 Stunden geschehen kann, oder z.B. nachts, während des Schlafes auf jegliche Zufuhr verzichtet wird.

Die Vermeidung einer Toleranzentwicklung bei Langzeittherapie ist auf zwei Wegen möglich:

1. durch eine Dosisreduktion (Vermeiden Steady-state)
2. durch eine Verlängerung des Therapieintervalls.

8.6.4. Reversibilität der Toleranz

Ist nun die Toleranz entstanden, so kann diese relativ gut und rasch aufgehoben werden, indem man das Medikament sofort absetzt. Dies beweisen auch die Ergebnisse der Untersuchung von J. O. Parker, der feststellt: "These data suggest that tolerance develops rapidly during administration of the 'organic nitrates and that tolerance reversal occurs promptly after withdrawal." (53, 48)

Nach einer Latenz von nur 20 Stunden sprechen die Patienten auf die Therapie wie zu Beginn mit der Initialdosis an. Falls sich eine Toleranz entwickelt hat und ein pectanginöser Anfall ein akutes Einschreiten erfordert, so empfiehlt es sich auf β -Blocker und Calcium-Antagonisten auszuweichen. (35, 13) Oftmals hat die Toleranzentwicklung überhaupt keine praktische Bedeutung, zumal sie aufgrund ihrer raschen Reversibilität häufig gar nicht erkannt werden kann.

Zusammenfassend ist festzustellen, daß es sich empfiehlt, für die Praxis die möglichst niedrigste Dosierung zu wählen und das längstmögliche Dosierungsintervall einzuhalten. "Durch intermittierende Nitratverabreichung, die nitratfreie Intervalle garantiert, ist eine effektive Langzeittherapie möglich." (61, 117)

8.6.5. Mechanismus der Toleranzentstehung

8.6.5.1. Toleranzentwicklung in Abhängigkeit der Lipophilität der Substanz

Außerdem nimmt man an, daß sich die Toleranz umso rascher entwickelt, je lipophiler die zu verabreichende Substanz ist. "Toleranz bei Langzeit-Therapie mit Nitraten entsteht umso schneller, je lipophiler das verwendete Nitrat ist." (69, 162)

Vergleiche nochmals Tauchert et al.: "... Tolerance-development is most likely in highly lipophilic organic nitrates, such as glyceryl trinitrate and isosorbide dinitrate, probably due to increased adhesiveness in the vascular system and greater tissue distribution." (68, 225)

Sponer et al. bemerken: "... that there are obvious differences of the tolerance inducing potency among organic nitrates which might be related to their different lipophilicity and access to the receptors." (82, 1513)

8.6.5.2. Toleranzentwicklung in Abhängigkeit vom Mangel an Sulfhydrylgruppen

Im übrigen dürfte aber auch die Menge der anwesenden Sulfhydrylgruppen für die Geschwindigkeit der Toleranzentstehung eine gewichtige Rolle spielen. Die Untersuchungen von Kukovetz et al. ergaben: "... that tolerance development appeared to be associated with a reduction of the total amount of available reduced sulfhydryl groups in the tissue but the precise mechanism of tolerance development remained obscure." (37, 41)

8.6.5.3. Uneinigkeit über die Entstehung der Toleranz

Damit ist also gesagt, daß der eigentliche Mechanismus der Toleranzentstehung noch völlig im Unklaren liegt. Man nimmt aber auch an, daß die Rezeptoraffinität gegenüber Nitro rasch absinkt. "... auf die Möglichkeit einer Änderung der Rezeptoraffinität gegenüber der Muttersubstanz" muß hingewiesen werden. (69, 162) "It seems therefore that the concentration of the nitrate at the receptor site which is determined by both the dose and the dosing interval is decisive whether tolerance occurs or not." (82, 1513)

Daneben herrschen noch viele andere Meinungen über den Mechanismus der Toleranzentstehung: Wahrscheinlich ist dies aber ein ganz komplexes Geschehen, an dem sowohl die Pharmokodynamik, die Pharmakokinetik als auch die Reflexmechanismen und die Adaptionsmechanismen beteiligt sind. J. O. Parker hingegen (52, 138) ist der Ansicht, daß eine veränderte Pharmakokinetik ausgeschlossen werden kann, da der Blutspiegel von ISDN während chron. Therapie höher als bei Akutverabreichung ist. Wahrscheinlich jedoch lagern sich Metaboliten von ISDN an Rezeptoren an und führen so zu einer geringeren Empfindlichkeit. Rasch ansteigende Blutspiegel verändern die Rezeptorempfindlichkeit beträchtlich, dies zeigt der deutliche Effekt von sublingual verabreichtem GTN oder ISDN. Er meint, daß eine Verminderung der Sulfhydrylgruppen mit Verminderung von Nitrosothiolen zugrunde liegt. (52, 138)

Dies bestätigt auch W. Rudolph et al. "During long term treatment, tolerance develops as a result of decreased thiol accessibility i.e. inadequate concentration of free SH-radicals." (83, 198)

Diese Erklärung findet eine zusätzliche Bestätigung bei Kukovetz et al.

"Die Resultate weisen darauf hin, daß die nitratinduzierte Gefäß-erweiterung durch die stimulierende Wirkung dieser Substanzen auf die Guanylatcyclase-Aktivität in der glatten Gefäßmuskulatur zurückzuführen ist und durch Steigerung im intrazellulären Gehalt an cGMP vermittelt wird. Sie stützen auch die Hypothese, wonach ein Mangel an Cystein für die Toleranzentwicklung gegenüber organischen Nitraten verantwortlich sein dürfte." (37, 14)

Andere Autoren wiederum glauben an eine verzögerte Resorption von Nitro und an einen unterschiedlichen Metabolismus von ISDN. (59, 152)

Die Hypothese der Blockierung von Nitratrezeptoren durch inaktive Metaboliten wird auch von Schuster et al. angesprochen. (64, 253)

Aus dem Gesagten ergibt sich, daß bis heute kein einheitliches Konzept für die Entstehung der Toleranz entwickelt wurde. Einigkeit herrscht unter den Autoren nur insoweit, daß alle die Entwicklung einer Toleranz annehmen, zumindest eine partielle, die die hämodynamischen Wirkungen betrifft und nur von kurzer Dauer ist.

8.7. Gewöhnung

Wie bei vielen Medikamenten, die zur Langzeittherapie verwendet werden, stellt sich auch bei NTG (zumindest theoretisch) das Problem der Abhängigkeit und Gewöhnung, was durch Arbeiter in Sprengstoff-Fabriken bewiesen wurde. Diese waren täglich hohen Nitroglycerin-Dosen ausgesetzt und wurden davon abhängig. Nach Beendigung dieser Exposition (Wochenende und Urlaub) stellten sich vasokonstriktorische Entzugssyndrome ein. Diese Arbeiter waren ebenfalls ein Beweis für die Toleranzentstehung im arteriellen Schenkel, da diese nach Gewöhnung ihren Nitratkopfschmerz verloren. "... vor allem bei Arbeitern in Sprengstoff-Fabriken, bei denen nach plötzlichem Entzug bzw. Arbeitsunterbrechung Koronarspasmen, AP-Anfälle und sogar plötzliche Todesfälle beschrieben wurden." (42, 1754)

"1952 erschienen Berichte über plötzliche Todesfälle bei Beschäftigten der Nitratverarbeitenden Industrie, die sich nach einem oder zwei arbeitsfreien Tagen ohne Kontakt mit Nitraten ereigneten. Später wurden zusätzlich Angina-pectoris-Anfälle, angiographisch gesicherte Koronarspasmen sowie akute Myokardinfarkte ohne das Vorhandensein arteriosklerotischer Koronarveränderungen beschrieben und als Ausdruck nicht mehr antagonisierter gegenregulatorischer Mechanismen nach Nitratentzug gewertet. Diese Beobachtungen sind als Beleg für bzw. als Hinweise auf eine Toleranzentwicklung bei mehrtägiger Nitratexposition hinsichtlich der Wirkung auf Meningeal- und Koronargefäße zu werten." (61, 115)

Unter normaler Dosierung zu therapeutischen Zwecken ist aber eine solche Gewöhnung außerordentlich selten und bei Nitratlangzeit-Therapie nicht zu befürchten, gleich in welcher Applikation die Therapie mit Nitro erfolgt, obwohl bei jeder Art der Anwendung kontinuierliche Plasmaspiegel erreicht werden. Die Gesamtdosis für eine Gewöhnung jedoch bleibt zu gering.

8.8. Die Applikationsformen von Nitroglycerin

Die verschiedenen Applikationsmöglichkeiten stellen heute keinen Unterschied mehr in der Erzielung kontinuierlicher Plasmaspiegel dar. Es entspricht also auch das Nitropflaster, wie unsere Untersuchungen deutlich bewiesen haben, jeder anderen Art der Applikation, es gleicht in seiner Wirksamkeit sogar einer i.v.-Infusion, da kontinuierliche Plasmaspiegel durch das Nitropflaster erreicht werden. Dadurch kommt es auch zum steady-state, was zu einer Toleranz-Entwicklung führen kann. "Therapeutische Systeme, die Nitrate kontinuierlich freisetzen, dürften eher mit einer Toleranzentwicklung und geringeren Wirksamkeit verbunden sind, als eine intermittierende orale Therapie." (52, 138)

Jedoch könnte dieser Toleranz begegnet werden, indem man nur jeden 2. Tag ein Pflaster klebt; denn 2 h nach Entfernen des Pflasters tritt ein erheblicher Rückgang des Plasmaspiegels auf. "Für transdermale Pflastersysteme scheint eine Intervalltherapie möglich, weil durch Abnahme des Pflasters die GTN-Resorption unterbrochen werden kann." (61, 117)

8.8.1. Die Vor- und Nachteile der verschiedenen Applikationsarten seien hier kurz erwähnt:

Eine Infusion eignet sich am besten bei der instabilen AP und Myokardinfarkt, dabei ist jedoch ein ausführliches Monitoring unbedingt erforderlich! Hypotension!

Kapsel- und Spray-Applikationen haben den Vorteil, daß sie präzise nur zur akuten Anfallsbehandlung eingesetzt werden können. Doch ist ihre HWZ für eine Dauertherapie viel zu kurz.

Das orale NTG wie ISDN, ISMN und pentaerythrol Trinitrat unterliegen dem "first pass effect" der Leber und sind in der Plasma-Spiegel-Konzentration vielleicht nicht so konstant, obwohl sich mit Retard-Tabletten eine bequeme Langzeit-Therapie durchführen läßt. Jedoch kann diese Therapie den Magen belasten.

Bei der Salbe wird eine Fläche von 232 cm² benötigt, um 100 mg ISDN zu applizieren, womit eine konstante Wirkung erzielt werden kann. Zum einen ist diese Fläche sehr groß, zum anderen gibt es immer Schwierigkeiten bei diesem umständlichen System bei der Abdeckung der aufgetragenen Salbe.

8.8.2. Das Nitropflaster

8.8.2.1. Vorteile des Nitropflasters

Einige bemerkenswerte Vorteile dagegen bietet das von uns untersuchte Nitropflaster.

Das Nitropflaster ist in seiner Anwendung sehr unkompliziert und mit 10 cm^2 relativ handlich (kleine Kontaktfläche zur Haut). Bei einer Pflastergröße von 10 cm^2 wird ein konstanter Wirkstoffspiegel über einen Zeitraum von 24 h konstant aufrecht erhalten, der den therapeutischen Anforderungen genügt.

Dagegen ist Crean der Ansicht, daß durch ein Pflaster nicht genügend Wirkstoff aufgenommen werden kann (12, 5).

Dabei ist völlig unklar, ob diese Tatsache am Pflaster selbst gelegen hat; denn neuere transdermale Systeme halten nachgewiesenermaßen 24 h einen therapeutisch wirksamen Spiegel aufrecht.

"Some of the newer transdermal preparations may last 24 h or more (as determined by plasma levels of nitrates)." (12, 5)

Durch die gleichmäßige Abgabe über 24 h hinweg ist das Pflaster jeder anderen Langzeittherapie gegenüber gleichwertig oder übertrifft sie noch in der Gleichmäßigkeit des Plasmaspiegels. Es kann also kein Zweifel daran sein, daß Nitroglycerin gut durch die Haut aufgenommen wird.

Als weiterer Vorteil des Pflasters sei noch erwähnt, daß durch die Abnahme des Pflasters die GTN-Resorption unterbrochen werden kann. Dadurch wird eine Intervalltherapie möglich (1 h nach Abnahme des Pflasters ist der Plasmaspiegel auf 1/3 seines ursprünglichen Wertes gesunken). Außerdem erweist sich noch als vorteilhaft, daß das Pflaster gut klebt und wasserfest ist. Die Haftfähigkeit wird durch Duschen oder Baden nicht beeinträchtigt. Das Entfernen ist ohne Probleme möglich. Unter Umständen ist von entscheidendem Vorteil eine sehr gute Patientencompliance, da das

Pflaster nur 1 x tgl. appliziert werden muß. Im übrigen stellt es bei Pflegefällen eine Erleichterung dar, da sich die Pflegekraft nur 1 x am Tag um die Anwendung kümmern muß. Außerdem können mit Hilfe des Pflasters auch unerwünschte gastro-intestinale Beschwerden umgangen werden. Durch die parenterale Aufnahme ist auch der "first pass effect" ausgeschlossen, was für die Kontinuität des Plasmaspiegels vorteilhaft ist.

8.8.2.2. Die Nachteile des Nitropflasters

Die Nachteile des Nitropflasters sind relativ gering.

Bei Nichteinhalten der Intervalltherapie kann es gerade beim Pflaster sehr leicht zur Toleranzentwicklung kommen. Im übrigen können auf der Haut Allergien, Dermatitis, Rötung, Juckreiz und Brennen auftreten. (13, 542)

Patienten, die behindert sind (z.B. pcp, Armamputation), sind auf fremde Hilfe angewiesen. Da das Pflaster an wenig behaarten Körperstellen aufgebracht werden muß, könnten sich auch daraus Schwierigkeiten ergeben, obwohl es auch auf den Oberarm appliziert werden kann.

8.9. Nebenwirkungen von Nitro

Trotz der guten Verträglichkeit des NTG und der relativen NW-Armut, ist Nitro noch nicht ganz frei von solchen Wirkungen. Da Nitro alle glatten Gefäße dilatiert, wirkt es auch auf Meningealgefäße (Kopfschmerz) und auf die Muskulatur innerer Organe (Gallenblase).

Als wichtigste Nebenwirkung muß wohl die Hypotension genannt werden. Nitro als Venendilatator führt zur ausgeprägten orthostatischen Hypotension, weshalb es im hypovolämischen Schock und bereits vorhandener Hypotonie nicht angewandt werden darf und ein Kollaps mit evtl. Synkope als mögliches Risiko während der Anfangsphase einer Nitrat-Therapie immer eingerechnet werden muß. (26, 255)

Ebenso kann Nitro zur ausgeprägten Bradycardie führen. "Recently we have seen four patients who have demonstrated life-threatening hypotension and bradycardia after nitroglycerin administration." (34, 984) "To explain bradycardia after NTG-Administration, one must postulate an additional cause to account for bradycardia as well as for the possible aggravation of hypotension. One such cause could be that nitroglycerin itself induces a vagal effect. Parasympathetic-like effects of nausea, vomiting, and sweating were noted." (34, 984)

Als sehr seltene Nebenwirkung sei noch das Magen-Ca erwähnt. Ferner kann auch Flush auftreten.

Durch Nitro wird auch Met-Hb gebildet, lebensgefährliche Mengen davon jedoch nur bei toxischen Nitro-Dosen. "Our studies establish that patients with coronary artery disease and unstable angina who are given therapeutic doses of commonly used organic nitrate preparations may have elevated levels of methemoglobin. No direct correlation with a specific dosage of organic nitrates and degree of methemoglobinemia was determined. ... The elevated level of methemoglobin in this population may be produced from the metabolism of organic nitrates to inorganic nitrates by re-

ductiv hydrolysis which is catalyzed by glutathione organic nitratereductase in the liver. Nitrates are wellknown methemoglobin-forming reagents." (4, 163)

In aller Regel ist dieser Anstieg des Met-Hb klinisch irrelevant. (4, 164)

Als Mechanismus für die Met-Hb-Entstehung ist die Oxidation von Fe im Hämoglobin verantwortlich. (4, 163)

Durch Metabolismus werden die organischen Nitrate in die anorganische Form überführt, und zwar durch reduktive Hydrolyse, die von Glutathion stimuliert wird, wobei schließlich das zweiwertige Eisen im Hämoglobin zu dreiwertigem Eisen oxidiert.

8.10. Kontraindikationen für Nitro

Aus diesen Nebenwirkungen ergeben sich teilweise auch die Kontraindikationen für Nitro: Wie Hypotension, Schockzustand, verminderte Aktivität der Met-Hb-Reductase.

Ebenso dürfen Patienten mit Angina und Aortenstenose, Patienten mit ideopathischer hypertropher subaortaler Stenose, Patienten mit schwerer Anämie oder Patienten mit einer durch Tachycardie verursachten Angina kein Nitro erhalten. Außerdem muß die Nitrotherapie unterlassen werden in Fällen mit Verdacht auf Herzbeuteltamponade und erhöhtem intracranielem Druck.

Lokal angewandtes NTG kann zur Kontaktdermatitis führen, wodurch sich die weitere Anwendung in dieser Form verbietet.

8.11. Interaktionen mit anderen Arzneimitteln

Aus dieser Reihe der Wirkungen und Nebenwirkungen resultieren auch eine Reihe von Interaktionen des Nitro mit anderen Arzneimitteln wie z.B. dem Barbiturat, weil Nitro die Wirkung des Barbiturates verstärkt, so daß der Patient, der zur Narkose Barbiturate als Einschlafmittel erhielt, eine verlängerte Aufwachzeit hat.

Nitro potenziert auch anticholinerge Effekte, so daß Nitro zusammen mit entsprechenden Medikamenten eine unvorhersehbare Verstärkung der Wirkung verursachen kann. Ebenso hat Nitro einen additiven Effekt auf RR-senkende Mittel, auf C_2H_5OH und auf Antidepressiva, weshalb bei diesen Patienten äußerste Vorsicht geboten ist.

8.12. Andere Anwendungsmöglichkeiten für Nitro

Auf der anderen Seite jedoch ist Nitro nicht nur bei stabiler und instabiler AP und bei Myocardinfarkt anzuwenden (auch Koronarspasmus), sondern auch in Fällen eines Lungenödems (verminderter Rückfluß), ebenso bei Herzinsuffizienz (das kranke Herz erhält nicht mehr so viel Blut aus der Lunge), aber auch in Fällen von Hypertension und intraoperativer kontrollierter Hypotension, wobei die Mikrozirkulation nicht beeinflusst wird. (24, 1017)

"Miscellaneous Applications: Nitroglycerin may have a direct vasodilatory effect on the mammalian pulmonary circulation. Accordingly, Lappe et al. have used IVNTG in patients with acute respiratory failure and pulmonary hypertension, reporting a reduction in pulmonary arterial resistance as well as airflow obstruction. IVNTG has also been proposed as a useful agent in producing deliberate hypotension during neurosurgery, although intracranial hypertension does occur with NTG administration in some animal models. Cottrell and Turndorf suggested using IVNTG

in patients with severe aortic regurgitation. Although a therapeutic trial may be appropriate, IVNTG would not be considered the agent of choice in this situation, since alternative agents seem to produce more afterload reduction." (29, 73)

8.13. Ausblick: Das Nitropflaster, z.Zt. die ideale Applikationsform von NTG

Als Ausblick für die Nitratherapie kann gesagt werden, daß die zukünftigen Untersuchungen zur Problematik der Nitratsdauertherapie darauf gerichtet sein müssen, unter dem Gesichtspunkt einer Intervalltherapie sowie eines möglichst langen und sicheren Schutzes während eines Tages, für das einzelne Präparat optimale Dosierungsschemata festzulegen. (61, 117)

Diese Forderungen erfüllt das Pflaster hervorragend, da diese 2 Stunden nach Pflasterabnahme bereits in seiner Wirkstoff-Konzentration weit unter dem Wirkungsspiegel liegt.

Dieses Problem der Toleranzentwicklung hat sich bei unseren Untersuchungen jedoch nicht ergeben. Alle Patienten reagierten ausnahmslos wie dies aufgrund der Medikation zu erwarten war. Das Pflaster, das 1 Stunde vor Meßbeginn geklebt wurde, traf bei allen Patienten auf Plasmaspiegel, die zumindest unter dem Wirkungsniveau lagen. Trotz einiger gegenteiliger Untersuchungen scheint alles dafür zu sprechen, daß die Applikationsform des NTG in Pflasterform den anderen Applikationsarten gegenüber keine Nachteile in der Wirkung aufweist, wesentlich einfacher und sicherer in der Handhabung ist und damit für sehr viele Fälle als ideale Form der Darreichung zu gelten hat. Im übrigen sei noch erwähnt, daß die Lebenserwartung bei Nitrat-Dauertherapie verbessert ist. So stellte sich heraus, daß bei einer Dosierung von 40 mg/d und weniger 39 % der Patienten mit angiographisch gesicherter KHK innerhalb eines Beobachtungszeitraumes von 7 Jahren verstarben, wohingegen bei einer Dosis von 40 mg und mehr pro Tag die Mortalität im selben Zeitraum bei 26 % lag. (35, 12)

Die Autoren diskutieren daher aufgrund dieser Untersuchungen eine causale Beziehung zwischen täglicher Nitrat-Dosis und der Mortalität (35, 12)

Somit kann also gesagt werden, daß das NTG-Pflaster einen einfachen und sicheren Langzeitschutz für den Patienten gegen AP-Anfälle und gegen Myocardinfarkt darstellt und den Patienten ebenso vor intraoperativen Infarkten schützt.

Damit ist das NTG Pflaster derzeit die optimale Langzeit-Therapie, vorausgesetzt die Toleranzentwicklung wird durch eine Intervalltherapie, die wiederum durch das Pflaster hervorragend ausgeführt werden kann, vermieden.

9. Zusammenfassung

An 22 Patienten, die in 2 Gruppen zu je 11 Patienten aufgeteilt waren (Gruppe I mit Pflaster, das Wirkstoff enthielt, Gruppe II mit Placebo), untersuchten wir die hämodynamischen Parameter nach Prämedikation mit NTG-Pflaster während aorto-coronarer Bypass-Operationen. Dabei konnten wir feststellen, daß das HZV, die HR und der diastolische und systolische Blutdruck wohl nicht durch das Pflaster, sondern durch das Narkosemittel ihre Änderungen erfuhren: keine Signifikanz stellte sich heraus.

Wohingegen der PAP einen signifikanten Unterschied erfuhr (p kleiner 0,005) und der pwcp und der RAP einen hochsignifikanten Unterschied zeigten (p kleiner 0,001). Prämediziert waren die Patienten mit 2 mg Flunitrazepam am Abend vorher oral, und 1 Stunde vor OP wurde ihnen 2 mg Flunitrazepam i.m. verabreicht. Alle 22 Patienten wiesen in Alter, Geschlecht, Gewicht und Größe keine signifikanten Unterschiede auf. Es wurden 6 Meßzeitpunkte festgelegt. Diese 6 Meßzeitpunkte lagen vor Narkose, nach Intubation, während Sternotomie, zu ECC-Beginn, zu ECC-Ende und zu OP-Ende. Als Narkosemittel erhielten die Patienten zum Einschlafen Hypnomidate, als Muskelrelaxans Pancuronium und als Narkoseverfahren wurde die sog. balanced anesthesia gewählt. Die Patienten wurden überwacht mittels Radialis-Nadel (blutige Druckmessung), EKG-Monitor (auch für HR); ansonsten erhielten sie einen 4 lumigen 7 F Swan-Ganz-Katheter (Pulmonalkatheter) zur Ermittlung von PAP, pwcp, für die Messung des HZV und des RAP.

Es stellte sich eine signifikante Drucksenkung für den PAP und eine hochsignifikante Drucksenkung für den pwcp und den RAP heraus. Diese Ergebnisse besagen, daß durch das Nitropflaster eine kontinuierliche Abgabe von NTG stattfindet.

Bereits 1 bis 2 Stunden nach Aufkleben des Pflasters werden wirksame Plasmakonzentrationen erreicht, womit bewiesen sein dürfte, daß Nitro in Form von Pflaster-Applikation einen echten Schutz vor AP-Anfällen und Infarkten (auch intraoperativ) darstellt.

Leider gibt es keine Untersuchungen darüber, ob sich durch NTG die intraoperative Infarktrate senken läßt. Zumindest konnte ich keine Angaben über diesbezügliche Untersuchungen finden.

Dieser Schutz kann also bisher aus unseren Daten nur gefolgert werden. Für den außeroperativen Bereich ist er jedoch fast zwingend anzunehmen, wobei als einzige Einschränkung die Toleranzentwicklung anzusehen ist, die aber gerade durch den beim Nitropflaster möglichen einfachen Applikationsrhythmus leicht zu vermeiden ist.

Dieses Problem der Toleranzentwicklung stellte sich bei unseren Patienten nicht, da diese nur am OP-Tag ein Pflaster erhielten, aber nicht mehr an den darauffolgenden Tagen. Insgesamt ergibt sich, daß das Pflaster eine ideale Applikationsform für NTG darstellt.

10. Tabellen

Tabelle 1: Patientengut (Geschlecht und Alter)

Befund/Merkmal	Gesamt	Gr. 1	Gr. 2
Patientenzahl	22	11	11
Geschlecht			
- Männer	17	8	9
- Frauen	5	3	2
- Testergebnis P =	0.611		
Alter der Männer			
- Median	54.0	53.0	56.0
- Minimum	42.0	48.0	42.0
- Maximum	66.0	66.0	64.0
- Testergebnis P =	0.371		
Altersverteilung			
- 40 bis 49	4	2	2
- 50 bis 59	9	4	5
- 60 bis 69	4	2	2
Alter der Frauen			
- Median	60.0	58.0	65.5
- Minimum	56.0	56.0	63.0
- Maximum	68.0	60.0	68.0
Altersverteilung			
- 50 bis 59	2	2	0
- 60 bis 69	3	1	2
Alter aller Pat.			
- Median	56.5	56.0	59.0
- Minimum	42.0	48.0	42.0
- Maximum	68.0	66.0	68.0
- Testergebnis P =	0.260		

Tabelle 2: Patientengut (Größe, Gewicht etc.)

Befund/Merkmal	Gesamt	Gr. 1	Gr. 2
Körpergröße cm			
Männer			
- Median	177.0	177.0	176.0
- Minimum	169.0	169.0	170.0
- Maximum	184.0	182.0	184.0
- Testergebnis P =	0.481		
Frauen			
- Median	166.0	167.0	165.0
- Minimum	164.0	164.0	164.0
- Maximum	167.0	167.0	166.0
Alle Pat.			
- Median	174.0	174.0	174.0
- Minimum	164.0	164.0	164.0
- Maximum	184.0	182.0	184.0
- Testergebnis P =	0.398		
Körpergewicht kg			
Männer			
- Median	80.0	81.0	78.0
- Minimum	70.0	74.0	70.0
- Maximum	90.0	86.0	90.0
- Testergebnis P =	0.371		
Frauen			
- Median	70.0	70.0	70.0
- Minimum	69.0	69.0	70.0
- Maximum	72.0	72.0	70.0
Alle Pat.			
- Median	76.5	76.0	77.0
- Minimum	69.0	69.0	70.0
- Maximum	90.0	86.0	90.0
- Testergebnis P =	0.500		
Diagnose			
- KHK	22	11	11
Schweregrad			
- keine Angabe	22	11	11
Krankheitsdauer J			
- keine Angabe	22	11	11

Parameter/Maßzahl	vor Nark.	Intubat.	Sterno.	Beg. EKZ	Ende EKZ	OP-Ende
Herzfrequenz (l/min)						
Arith. Mittelwert	74	59	70	71	95	83
Standardabweichung	6	3	6	10	10	6
N	11	11	11	11	11	11
Herzminutenvolumen (l/min)						
Arith. Mittelwert	6.6	6.0	6.5	5.7	5.9	6.3
Standardabweichung	0.9	0.8	0.8	0.5	1.1	0.9
N	11	11	11	11	11	11
RR Systolisch (mm Hg)						
Arith. Mittelwert	134	112	129	109	116	119
Standardabweichung	17	9	10	4	9	5
N	11	11	11	11	11	11
RR Diastolisch (mm Hg)						
Arith. Mittelwert	83	72	80	71	75	76
Standardabweichung	9	4	5	4	6	5
N	11	11	11	11	11	11
PAP (mm Hg)						
Arith. Mittelwert	21	21	20	20	24	21
Standardabweichung	4	3	3	3	4	3
N	11	11	11	11	11	11
PWCP (mm Hg)						
Arith. Mittelwert	7	7	6	6	7	7
Standardabweichung	1	1	1	1	1	1
N	11	11	11	11	11	11
RAP (mm Hg)						
Arith. Mittelwert	4	3	3	3	3	4
Standardabweichung	1	1	1	1	1	1
N	11	11	11	11	11	11

Parameter/Maßzahl	vor Nark.	Intubat.	Sterno.	Beg. EKZ	Ende EKZ	OP-Ende
Herzfrequenz (1/min)						
Arith. Mittelwert	71	57	70	76	98	84
Standardabweichung	6	4	5	9	7	8
N	10	10	10	10	10	10
Herzminutenvolumen (l/min)						
Arith. Mittelwert	6.8	6.0	6.3	5.8	5.8	6.2
Standardabweichung	1.1	1.2	1.0	1.0	0.7	0.8
N	11	11	11	11	11	11
RR Systolisch (mm Hg)						
Arith. Mittelwert	135	110	129	109	117	120
Standardabweichung	10	18	14	9	11	11
N	11	11	11	11	11	11
RR Diastolisch (mm Hg)						
Arith. Mittelwert	84	72	82	74	78	79
Standardabweichung	5	12	9	7	9	8
N	11	11	11	11	11	11
PAP (mm Hg)						
Arith. Mittelwert	23	26	27	26	30	27
Standardabweichung	3	5	6	5	6	4
N	11	11	11	11	11	11
PWCP (mm Hg)						
Arith. Mittelwert	9	11	12	12	11	11
Standardabweichung	2	2	2	2	2	2
N	11	11	11	11	11	11
RAP (mm Hg)						
Arith. Mittelwert	4	5	5	5	5	5
Standardabweichung	1	1	1	2	1	1
N	11	11	11	11	11	11

Tabelle 5

Parameter

Herzfrequenz.	nicht signifikant
Herzminutenvol.	nicht signifikant
RR syst.	nicht signifikant
RR diast.	nicht signifikant
PAP	$P = 0,005$
PWCP	$P < 0,001$
RAP	$P < 0,001$

Tabelle 6: Verlauf der klinischen Symptomatik
Gruppe 1: NTG-Pflaster

Parameter/Befund		vor Ther.	vor Nark.	Intubat.	OP-Ende
Synusrhythmus	ja	11	11	11	11
	nein	0	0	0	0
	k.A.	0	0	0	0
ST-Streckensenkung	ja	6	1	0	0
	nein	5	10	11	11
	k.A.	0	0	0	0

Tabelle 7: Verlauf der klinischen Symptomatik
Gruppe 2: Placebo

Parameter/Befund		vor Ther.	vor Nark.	Intubat.	OP-Ende
Sinusrhythmus					
	ja	11	11	11	11
	nein	0	0	0	0
	k.A.	0	0	0	0
ST-Streckensenkung					
	ja	7	6	5	0
	nein	4	5	6	11
	k.A.	0	0	0	0

Tabelle 8: Verlauf der klinischen Symptomatik

Gruppe/Befund	vor Ther.	vor Nark.	Intubat.	OP-Ende
Gruppe 1: NTG-Pf1.				
o.B.	8	10	10	10
1-2 VES/m	2	0	0	0
3-4 VES/m	0	0	0	0
5-7 VES/m	0	0	0	0
k.A.	1	1	1	1
Gruppe 2: Placebo				
o.B.	9	7	7	10
1-2 VES/m	1	2	2	0
3-4 VES/m	0	0	0	0
5-7 VES/m	0	1	1	0
k.A.	1	1	1	1

11. Literaturverzeichnis

- 1 Ackern, K. van: Anästhesie bei Patienten mit kardiovaskulären Nebenerkrankungen, in: Anästh. Intensivther. Notfallmed., 17 (1982) 258-263
- 2 Alan, W. et al.: Hemodynamic Effects of Intravenous Nitroglycerin: Importance of the Delivery System, in: Anesthesia And Analgesia, Vol 61, No 11, November 1982
- 3 Aronow, W. S.: Use of Nitrates as Antianginal Agents, in: Needleman (s.d.), S. 165-173
- 4 Arsura, E. et al.: Methemoglobin Levels Produced by Organic Nitrates in Patients with Coronary Artery Disease, in: The Journal of Clinical Pharmacology 1984; 24: 160-164
- 5 Becker, H-J. et al.: Chronic Treatment and Tolerance with High Doses of Isosorbide Dinitrate in a Slow Release Form in Patients with Angina Pectoris, in: Zeitschrift für Kardiologie 72, Suppl. 3, 199-202 (1983)
- 6 Blasini, R. et al.: Vermeidung einer Toleranzwirkung unter Isosorbiddinitrat durch Intervalltherapie, in: Herz 9 (1984), 166-170 (Nr. 3)
- 7 Brockhaus Lexikon
- 8 Burkart, F. et al.: Therapeutische Möglichkeiten mit der perkutanen Anwendung von Nitroglycerin, in: Therapeutische Umschau/Revue thérapeutique, Band 39, 1982, Heft 2
- 9 Burton, J. P. et al.: Perioperative myocardial infarction complicating coronary bypass, in: The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Volume 82, No 5 (1981), 746-758

- 10 Bussmann, W.-D. et al.: Reduktion der CK- und CK-MB-Enzymaktivität und der Infarktgröße durch intravenöses Nitroglycerin, in: Zeitschrift für Kardiologie, Band 69, Heft 1 (1980)
- 11 Colfer, H. et al.: The Nitroglycerin Polymer Gel Matrix System: A New Method for Administering Nitroglycerin Evaluated with Plasma Nitroglycerin Levels, in: Journal of Cardiovascular Pharmacology, Vol. 4, No 3, 1982
- 12 Conti, C. R.: Nitrate therapy for ischaemic heart disease, in: European Heart Journal (1985) 6, (Suppl. A)
- 13 Corwin, S. und Reiffel, J. A.: Nitrate Therapy for Angina Pectoris, in: Arch Intern Med - Vol. 145, March 1985
- 14 Davidov, M. E. und Green, A. M.: Nitroglycerin prophylaxis in angina pectoris, in: Nouvelle Presse Médicale, 25 septembre 1980, 9, no 34
- 15 Deeg, P.: Zur Nitroglycerin-Wirkung am Herzen, in: Fortschritte der Medizin 100. Jg. (1982) Nr. 30
- 16 Dubois-Primo, J.: Anesthesia with flunitrazepam and fentanyl supplemented with droperidol or chlorpromazine (Largactil) in coronary surgery, in: Acta Anaesthesiologica Belgica, No 2, June 1981
- 17 Fankhauser, P. et al.: Transdermale Arzneimittelapplikation, in: Therapeutische Umschau/Revue Thérapeutique, Band 39, 1982, Heft 11
- 18 Feldman, R. und Conti, C. R.: Relief of Myocardial Ischemia with Nitroglycerin: What is the Mechanism?, in: Vol 64, No 6, December 1981
- 19 Filip, K. B.: Potente Mittel gegen koronare Insuffizienz, in: Selecta Supplement, Heft 4, 1983

- 20 Finn, H.: Nitratdosierung über Membran, in: Selecta Sonderdruck aus: Selecta 3/1983
- 21 Francis, C. M. et al.: Interaction Between Regional Myocardial Ischemia And Left Ventricular Performance Under Halothane Anaesthesia, in: British Journal of Anaesthesia (1982), 54, 965
- 22 Franke, N. und Endrich, B.: Einfluß von Halothan und Enflurane auf die Mikrozirkulation, in: Anästh. Intensivther. Notfallmed. 18 (1983) 285-290
- 24 ders.: Veränderung der Mikrozirkulation bei Gabe von Natriumnitroprussid und Nitroglycerin, in: Schweiz. med. Wschr. 111, Nr. 26 (1981) 1017-1020
- 25 Fung, H. et al.: Blood Vessel Uptake and Metabolism of Organic Nitrates in the Rat, in: The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, Vol. 228, No 2 (1983)
- 26 Häußinger, G. und Bachmann, K.: Nitrate-Induced Orthostatic and Long-Term Circulatory Adaption, in: Zeitschrift für Kardiologie 72, Suppl. 3, 255-258 (1983)
- 27 Hartung, E. et al.: Enflurane in cardiac surgery, in: Acta Anaesthesiologica Belgica, No 3, September 1982
- 28 Hempelmann, G. und Stoyanov, M.: Prämedikation, Anästhesie und perioperative Phase bei Hypertonikern und Patienten mit koronarer Herzerkrankung, in: Med Welt Bd. 33/Heft 20, 1982
- 29 Hill, N. S. et al.: Intravenous Nitroglycerin - A Review of Pharmacology, Indications, Therapeutic Effects and Complications, in: Chest, 79: 1, January, 1981

- 30 Isbary, J. et al.: Häodynamische Veränderungen in Ruhe und während Belastung nach 20 mg Isosorbid-5-Mononitrat bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung, in: Med Welt Bd. 32/Heft 14 a, 1981
- 31 Jansen, W. et al.: Koronardurchblutung und myokardialer Sauerstoffverbrauch vor und nach Einnahme von 0,8 mg Nitroglycerin im Vergleich zu Atenolol, in: Med Welt Bd. 31/Heft 37, 1980
- 32 Johnson, E. M.: Chemistry of Organic Nitrates, in: Needleman (s.d.), S. 16-23
- 33 Kenedi, P. und Giebeler, B.: Antianginal Efficacy of Long-Term Nitrate Therapy, in: Zeitschrift für Kardiologie, 72, Suppl. 3, 233-238 (1983)
- 34 Khan, A. H. und Carleton, R.: Nitroglycerin-Induced Hypotension and Bradycardia, in: Arch Intern Med - Vol 141, July 1981
- 35 Klütsch, K. et al.: Der Stellenwert der Nitrate in der modernen Koronartherapie, in: Zeitschrift für Kardiologie 74, Suppl. 1, 9-14 (1985)
- 36 Krantz, J. C.: Historical Background, in: Needleman (s.d.), S. 1-13
- 37 Kukovetz, W. R. und Holzmann, S.: Mechanism of Nitrate-Induced Vasodilatation and Tolerance, in: Zeitschrift für Kardiologie 72, Suppl. 3, 14-19 (1983)
- 38 ders.: Mechanisms of nitrate-induced vasodilatation and tolerance on a biochemical base, in Zeitschrift für Kardiologie 74, Suppl. 1, 39-44 (1985)

- 39 Lehmann, H.-U. und Hochrein, H.: Häodynamische Aspekte der Differentialtherapie des akuten Myokardinfarktes mit Nitraten, in: Zeitschrift für Kardiologie 74, Suppl. 1, 23-29 (1985)
- 40 Lemmer, B.: Pharmacological principles in the development of tolerance, in: Zeitschrift für Kardiologie 74, Suppl. 1, 33-37 (1985)
- 41 Letzel, H. et al.: Die Behandlung der Angina pectoris mit einem Nitroglycerinpflaster, in: Therapiewoche 32, 6053-6062 (1982)
- 42 Lichtlen, R.: Langzeit-Nitrate bei Angina pectoris - gibt es eine Toleranz-Entwicklung?, in: Münch. med. Wschr. 122 (1980) Nr. 49
- 43 Lilleaasen, P. et al.: Haemodynamic Changes with the Administration of Nitrous Oxide During Coronary Artery Surgery, in: Acta anaesth. scand. 1981, 25, 533-537
- 44 Lynch, C. et al.: Halothane Depression of Myocardial Slow Action Potentials, in: Anesthesiology 55: 360-368, 1981
- 45 McEwan, P. et al.: Effect of Intravenous and Intracoronary Nitroglycerin on Left Ventricular Wall Motion and Perfusion in Patients With Coronary Artery Disease, in: The American Journal of Cardiology, Vol. 47, 1981
- 46 Mehmel, H. C. et al.: Die Wirkung von Isosorbid-5-Mononitrat (IS-5-MN) auf die linksventrikuläre Häodynamik, in: Med Welt Bd. 32/Heft 14 a, 1981
- 47 Müller, P. et al.: Human Pharmacological Studies of a New Transdermal System Containing Nitroglycerin, in: European Journal of Clinical Pharmacology (1982) 22: 473-480

- 48 Needleman (Hrsg.): Ph. Organic Nitrates, Springer Verlag 1975
- 49 Nemerovski, M. und Shah, P. K.: Syndrome of Severe Bradycardia and Hypotension following Sublingual Nitroglycerin Administration, In: Cardiology 67: 180-189 (1981)
- 50 Nugent, W. C. et al.: Prostaglandin Response to Intravenous Nitroglycerin, in: Journal of Surgical Research 33, 225-232 (1982)
- 51 Ohne Namen: Anaesthesia for patients with coronary disease, in: British Medical Journal, 2. August 1980
- 52 Parker, J. O.: Nitrate tolerance, in: Herz 9 (1984), 1137-1145 (Nr. 3)
- 53 ders.: Tolerance to the hemodynamic and antianginal effects of organic nitrates, in: Zeitschrift für Kardiologie 74, Suppl. 1, 45-49 (1985)
- 54 Pitt, B.: Physiology and Pathophysiology of the Coronary Circulation and the Role of Nitroglycerin, in: Needleman (s.d.), S. 115 ff
- 55 Prakash, O. et al.: Cardiovascular Effects of Etomidate with Emphasis on Regional Myocardial Blood Flow and Performance, in: British Journal of Anaesthesia (1981), 53, 591 ff
- 56 Purcell, J. A. und Holder, C. K.: Intravenous Nitroglycerin, in: American Journal of Nursing February 1982, S. 254 ff
- 57 Raffaele, C. de et al.: Nitrates and endothelial prostacyclin production: studies in vitro, in: Circulation 71, No. 1, 176-182, 1985

- 58 Peirvas, A. et al.: Myocardial Protection During Aortocoronary Bypass Operations, in: Scan J Thor Cardiovasc Surg 16: 169-174, 1982
- 59 Peininger, G. et al.: Toleranzentwicklung hinsichtlich der antiischämischen Wirkung von Isosorbiddinitrat bei regelmäßiger, mehrfach täglicher Verabreichung, in: Herz 9 (1984), 146-152 (Nr. 3)
- 60 Ribeiro, L. G. T. et al.: Prostacyclin in Experimental Myocardial Ischemia: Effects on Hemodynamics, Regional Myocardial Blood Flow, Infarct Size and Mortality, in: American Journal of Cardiology, April 1981, Vol. 47
- 61 Rudolph, W. und Blasini, R.: Nitrattoleranz, in: Herz 9 (1984), 115-122 (Nr. 3)
- 62 Schlup, P. et al.: Toleranzentwicklung gegenüber den hämodynamischen Wirkungen von Nitroglycerin, in: Schweiz. med. Wschr. 110, Nr. 50 (1980)
- 63 Schummer, Th.: Erfahrungen mit dem Nitroglycerin-Pflaster, in: Selecta Supplement, Heft 4, 1983
- 64 Schuster, P. et al.: Hemodynamic Effects of Isosorbide-5-Mononitrate in Acute and Chronic Treatment of Coronary Heart Disease, in: Zeitschrift für Kardiologie 72, Suppl. 3, 251-254 (1983)
- 65 Sebel, P. C. et al.: Cardiovascular Effects of High-Dose Fentanyl Anesthesia, in: Acta anaesth. scand. 1982, 26, 308-315
- 66 Sethna, D. H. et al.: Intravenous Nitroglycerin and Myocardial Metabolism during Anesthesia in Patients Undergoing Myocardial Revascularization, in: Anesthesia and Analgesia, Vol 61, No 10, October 1982

- 67 Simonetti, R. et al.: Coronary Vasodilatation by Nitrates is not Mediated by the Prostaglandin System: An Angiographic and Hemodynamic Study, in: Zeitschrift für Kardiologie 72, Suppl. 3, 40-45 (1983)
- 68 Tauchert, M. et al.: Dose Dependence of Tolerance During Treatment with Mononitrates, in: Zeitschrift für Kardiologie 72, Suppl. 3, 218-228 (1983)
- 69 ders.: Langzeittherapie mit Nitraten, in: Herz 9 (1984), 153-165 (Nr. 3)
- 70 The Random House Encyclopedia, New York 1975
- 71 Townsend, G. E. et al.: A profile of intravenous nitroglycerin use in cardiopulmonary bypass surgery, in: Canadian Anaesthesists' Society Journal, 1983/ 30: 2/ pp 142-7
- 72 Trompler, A. T.: Development of Tolerance During Nitrate Therapy: Dissociation of Arterial and Venous Effects. A Doppler Echocardiographic Study, in: Zeitschrift für Kardiologie 72, Suppl. 3, 191-194 (1983)
- 73 Vatner, St. F. und Heyndrickx, G. R.: Mechanisms of Action of Nitroglycerin: Coronary, Cardiac and Systemic, in: Needleman (s.d.), S. 131 ff
- 74 Yacobi, A. et al.: Pharmaceutical Considerations of Nitroglycerin, in: Drug Intelligence and Clinical Pharmacy, Vol. 17, Apr. 1983

Nachtrag

- 75 Der Kongreß im Blickpunkt, in: moderne Medizin 10, 1982
- 76 Chaitman, B. R.: Operative Risk Factors in Patients with Left Main Coronary-Artery Disease, in: The New England Journal of Medicine, Vol. 303, No. 17, 1980
- 77 Forth (Hrsg.): Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie
- 78 Cuccurullo, F. et al.: Hemodynamic and Metabolic Effects of Nitroglycerin Ointment in Pacing-Induced Angina Pectoris, in: Arzneim.-Forsch./Drug Res. 32 (II), Nr. 11 (1982)
- 79 Imhof, P. R. et al.: Difference in Nitroglycerin Dose-Response in the Venous and Arterial Beds, in: Eur. J. Clin. Pharmacol. 18, 455-460 (1980)
- 80 Corman, M. W. and Sparks, H. V. Jr.: Nitroglycerin causes vasodilatation within ischaemic myocardium, in: Cardiovascular Research, 1980, 14, 515-521
- 81 Kupper, W.: Ist die Langzeitbehandlung mit Nitraten bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung erfolgversprechend?, in: Med Welt Bd. 33/Heft 2; 1982
- 82 Sponer, G. et al.: Investigations into the Development of Tolerance to organic Nitrates in Conscious Dogs, in: Arzneim.-Forsch./Drug Research 34 (II), Nr. 11 (1984)
- 83 Rudolph, W. et al.: Tolerance Development During Isosorbide Dinitrate Treatment: Can it be Circumvented?, in: Z. Kardiol. 72, Suppl. 3, 195-198 (1983)

Herrn Prof. Dr. K. Peter danke ich für die Überlassung eines Arbeitsplatzes an seinem Institut.

Mein besonders herzlicher Dank gilt Herrn Priv. Doz. Dr. N. Franke. Einmal für die Überlassung des Themas, im besonderen aber für die Einführung in die experimentelle Arbeitsmethode und die zahlreichen Hinweise und wertvollen Ratschläge, die das Entstehen dieser Arbeit gefördert haben.

Der herzchirurgischen Abteilung danke ich für die freundliche Aufnahme während des experimentellen Teils dieser Arbeit.

Herrn Thomas Rosenberg danke ich für die praktische Unterstützung.

Meinem Mann danke ich für die private Unterstützung und Geduld, die er mir während der Durchführung dieser Arbeit entgegengebracht hat.

LEBENS LAUF

=====

Name: Hannelore Mückl-Bast

geboren: 24.2.49 in München

Mutter: Johanna Kazmer, städt. Sachbearbeiterin

Schulzeit: 1955 - 1960 Volksschule an der Senftenauer-
str. in München
1960 - 1963 Volksschule der Armen Schul-
schwestern am Anger in München
1963 - 1966 Städt. Riemerschmid Handelsschu-
le in München

Berufstätigkeit: 1966 - 1975 Stadt München, Angestellte im
Verwaltungsdienst
1973 - 1978 Städt. Abendgymnasium für Be-
rufstätige, Nibelungenstr. 51 A
in München

Hochschulzeit: 1979 - 1985 Studium der Medizin an der
Ludwig Maximilians-Universität
in München

Abschluß: 1985 Staatexamen
1985 Approbation

Seit 1976 verheiratet mit Dipl.-Theologe Udo
Bast

